



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CLAY BRITES

ESTUDO COMPARATIVO DE REGISTROS ACTIGRÁFICOS EM TRÊS PACIENTES
COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH):
EFEITOS DA INTERVENÇÃO MEDICAMENTOSA

CAMPINAS

2018

CLAY BRITES

ESTUDO COMPARATIVO DE REGISTROS ACTIGRÁFICOS EM TRÊS PACIENTES
COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH):
EFEITOS DA INTERVENÇÃO MEDICAMENTOSA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas
na área de concentração em Neurologia.

ORIENTADOR: PROFA. DRA. SYLVIA MARIA CIASCA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO CLAY BRITES E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. SYLVIA MARIA CIASCA .

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-8226>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Brites, Clay, 1973-
B777e Estudo comparativo de registros actigráficos em três pacientes com
Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) : efeitos da
intervenção medicamentosa / Clay Brites. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Sylvia Maria Ciasca.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. 2. Actigrafia. 3.
Metilfenidato. I. Ciasca, Sylvia Maria, 1955-. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparative study of actigraphics registers in three patients with
Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) : effects of pharmacological intervention

Palavras-chave em inglês:

Attention deficit disorder with hyperactivity

Actigraphy

Methylphenidate

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Sylvia Maria Ciasca [Orientador]

Anamarli Nucci

Edi Lucia Sartorato

Patricia Abreu Pinheiro Crenitte

Rudimar dos Santos Riesgo

Data de defesa: 30-07-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

CLAY BRITES

ORIENTADOR: PROFA. DRA. SYLVIA MARIA CIASCA

MEMBROS:

1. PROF. DRA. SYLVIA MARIA CIASCA

2. PROF. DRA. ANAMARLI NUCCI

3. PROF. DRA. EDI LUCIA SARTORATO

4. PROF. DRA. PATRÍCIA ABREU PINHEIRO CRENITTE

5. PROF. DR. RUDIMAR DOS SANTOS RIESGO

Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca
examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 30/07/2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa primeiramente a Deus que a permitiu e permaneceu em meu lado e ao lado de minha família e de minha orientadora para que a concluísse. Sem Ele, nada teria sido concretizado e bem conduzido para este fim.

Dedico também às famílias que colaboraram para a concretização de mais uma pesquisa ao desenvolvimento científico de nosso País.

Dedico, enfim, a todas as pessoas que passaram pela minha vida e ajudaram a escrever minha história de vida contribuindo para a formação de meu caráter, de minha personalidade, escolaridade e academia, e prática clínica e multidisciplinar. Todas estas etapas foram essenciais para o resultado desta tese e para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Instituição e a minha Orientadora pelo apoio na conclusão desta pesquisa, ambas essenciais para o início, meio e fim dos trabalhos.

Agradeço a minha esposa, Luciana Brites, pelo direcionamento e constante incentivo para iniciar e concluir esta caminhada. Sem ela, seria muito mais difícil esta trajetória. Aos meus filhos que sempre compreenderam minhas intenções acadêmicas e respeitaram minhas opções mesmo se sacrificando a ficar sem minha presença em muitas circunstâncias.

Agradeço aos meus pais e aos meus sogros que, respectivamente, proporcionaram minha formação inicial e me apoiaram como família a cuidar de meus filhos na minha ausência.

Agradeço aos professores Bruno Gonçalves, Mariana Ragassi Urbano e Luciana Pinato por me ajudarem nos processos de análise actigráfica, estatística e de meios de análise, respectivamente, os quais foram essenciais para a produção dos resultados desta tese.

Agradeço ao professor emérito Joseph A. Sergeant, da Universidade Livre de Amsterdam (*Vrije Universiteit*), a inspiração para introduzir o tema desta pesquisa no Brasil e pelo incentivo constante para aprofundar meus estudos acerca do TDAH e seus efeitos na população. Ele é um exemplo de pesquisador da mais alta quilate na mesma proporção de ser um professor extremamente acessível. Faço menção especial ao Departamento de Psicologia e Pedagogia desta referida Universidade a qual me abriu as portas para estagiar e me preparar melhor para esta pesquisa.

Agradeço a todos os Educadores e Professores que sempre participaram ora de minha formação básica ora de minha trajetória atual como contribuintes essenciais para as minhas avaliações no meu consultório.

Por fim, agradeço a todos que, indiretamente, permitiram que todo este trabalho resultasse em conclusão satisfatória e bem sucedida.

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) leva a problemas cognitivos na infância e adolescência e, devido a sua associação com hipercinesias, também pode resultar em anomalias comportamentais que podem levar a impressões negativas de seus pares. Para avaliar estes pacientes, existem meios subjetivos por meio de relatos de pais e professores e meios objetivos como a actigrafia. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil dos registros actigráficos em pacientes com TDAH e, para isto, foram analisados 3 pacientes do Laboratório de Dificuldades e Distúrbios de Aprendizagem e Transtornos da Atenção (DISAPRE) no Ambulatório de Neurologia da UNICAMP com a utilização de um dispositivo actigráfico relógio-like e comparados os registros com um caso controle antes e depois da introdução de medicação psicoestimulante (metilfenidato). Os parâmetros actigráficos avaliados foram a variabilidade intradiária e a estabilidade interdiária dos pacientes com TDAH e do controle por meio das derivações PIM, ZCM e TAT e os índices de movimentação L5 e M10 gerados pelo aparelho. Para comparar os dados do controle com os outros três sujeitos pré e pós-medicação, foram feitas análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e análise de variância de medidas repetidas. Os resultados mostraram que houve redução significativa de todos os parâmetros actigráficos em L5 nos três pacientes com TDAH e uma aproximação da curva de movimentação dos três pacientes com TDAH ao padrão de movimentação do controle após a introdução da medicação psicoestimulante quando comparado ao controle. Conclusão: a medicação psicoestimulante permitiu maior estabilização e condicionamento na movimentação dos 3 pacientes com TDAH durante as horas de menor movimentação (L5) nas 24 horas quando comparado ao controle e entre eles mesmos.

Palavras-chave: TDAH; actigrafia; metilfenidato.

ABSTRACT

The Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) leads to cognitive problems in childhood and adolescence and, because of its association with hyperkinesias, can also result in behavioral abnormalities that can lead to negative impressions of its peers. To evaluate these patients, there are subjective means through reports of parents and teachers and objective means such as actigraphy. The objective of this study was analyse the actigraphics registers in ADHD patients and, however, were selected three patients from the Laboratory of Difficulties and Disturbances of Learning and Attention Disorders (DISAPRE) in the Neurology Clinic of UNICAMP with the use of a clock-like actigraphic device and the records were compared with a control case before and after take psychostimulant medication (methylphenidate). The actigraphic parameters evaluated were the intraday variability and the interdiary stability of the patients with ADHD and the control by means of the PIM, ZCM and TAT derivations and the movement indexes L5 and M10 generated by the device to match. To compare the control data with the other three subjects pre and post-medication, analysis of variance (ANOVA) was performed followed by the Tukey test and analysis of variance of repeated measures. The results showed that there was a significant reduction of all the actigraphic parameters in L5 in the three patients with ADHD and an approximation of the movement curve of the three patients with ADHD to next to the control movement pattern after the introduction of the psychostimulant medication when compared to the control. Conclusion: the psychostimulant medication allowed greater stabilization and conditioning in the movement of the 3 patients with ADHD during the hours of lower movement (L5) in the 24 hours comparison between them and control.

Keywords: ADHD; actigraphy; methylphenidate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM - American Academy Sleep Moviments

CDI - Inventário de Depressão Infantil

CPF - Córtex Pré-Frontal

DFH - Desenho da Figura Humana

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EAC-U - Escala de Autoconceito Infanto-Juvenil

EI - Estabilidade Interdiária

FAS - Avaliação de Fluência Verbal Fonêmica e Categórica

IS - Estabilidade Interdiária

PIM - frequência de ondas acima do limite basal

RA - Amplitude

RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

RMf - Ressonância Magnética funcional

SNAP-IV - Questionário de Swanson, Nolan e Pelham

TAT - integração digital

TDH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TISD - Teste de Identificação de Sinais de Dislexia

VI - Variabilidade Intradiária

WISC-IV - Escala de Inteligência Weschler para crianças

ZCM - Frequência de cruzamentos no zero

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Actigrafia.....	21
2. OBJETIVOS	30
2.1. Objetivo Geral	30
2.2. Objetivos Específicos.....	30
3. METODOLOGIA	31
3.1. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	31
3.1.1. Critérios de inclusão	32
3.1.2. Critérios de exclusão.....	32
3.2. Sujeitos	32
3.2.1. Paciente 1	33
3.2.2. Paciente 2	33
3.2.3. Paciente 3	34
3.2.4. Paciente controle.....	34
3.3. Materiais	35
3.3.1. Instrumento para registro actigráfico.....	35
3.3.2. Medicação.....	36
3.4. Procedimento	37
3.5. Análise dos dados.....	38
4. RESULTADOS	40
4.1. Dados específicos das variáveis (TAT, PIM, ZCM) e dos índices (L5, M10 E VI) em cada sujeito com TDAH estudado antes e depois da intervenção medicamentosa e comparando-os entre si	40
4.1.1. Sujeito 1.....	40
4.1.2. Sujeito 2.....	47
4.1.3. Sujeito 3.....	53
4.1.4. Sujeito controle	59
4.2. Comparando cada resultado obtido com os sujeitos com TDAH e os resultados obtidos no sujeito controle	61
4.2.1. Comparação entre os sujeitos com TDAH	61
4.2.2. Comparação entre os sujeitos com TDAH e o controle.....	66
5. DISCUSSÃO GERAL	73
6. CONCLUSÃO.....	80
7. REFERÊNCIAS.....	81
8. APÊNDICES	90
9. ANEXOS	107

1. INTRODUÇÃO

O trabalho do médico sempre foi baseado na investigação diagnóstica e nos seus desafios implícitos. Numa área onde a maioria das doenças ainda se apresentam sem marcadores biológicos e dependem essencialmente dos relatos subjetivos e da experiência de quem avalia, a busca por caminhos mais sólidos e objetivos de avaliação sempre exerceu nos pesquisadores enorme interesse.

Neste sentido, conhecer redes de pesquisa pioneiras na Europa e nos Estados Unidos e seus recursos sempre crescentes e direcionados ao refinamento dos procedimentos diagnósticos e dos cruzamentos de dados clínicos com novas formas de análise fizeram-me debruçar sobre como meios tecnológicos dinâmicos e acessíveis poderiam contribuir para este trabalho.

A actigrafia, logo mais detalhadamente explicada, já era utilizada desde a metade dos anos 80 naqueles países para avaliar problemas do ciclo sono-vigília relacionados a doenças degenerativas e transtornos de comportamento mas, no Brasil, seu uso ainda incipiente parecia merecer um melhor e maior aprofundamento para poder ser utilizada em pesquisas relacionadas aos transtornos de neurodesenvolvimento.

Esta pesquisa, a primeira no Brasil relacionando a actigrafia ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), se propôs a introduzi-la buscando esclarecer como relacionar seus procedimentos técnicos aos efeitos clínicos deste distúrbio em crianças em fase escolar. Motivado a iniciar e propor uma nova metodologia de pesquisa, este trabalho abre um novo eixo de avaliação e de análise pormenorizada do movimento em portadores de disfunções neurocognitivas.

O TDAH é um distúrbio de desenvolvimento de natureza neurobiológica que afeta, em média, 3 a 6% da população infanto-juvenil^{1, 2}.

O indivíduo apresenta sintomas e sinais excessivos de dificuldades de atenção, alta distractibilidade, hiperatividade, impulsividade, desorganização e inadequação emocional frente às experiências que exigem auto-regulação com o ambiente³. O diagnóstico é clínico e se baseia nos critérios do DSM-IV recentemente revisado do DSM-5^{4, 5}.

As primeiras descrições desta anomalia neurobiológica surgiram no século XVIII, em 1798, no livro do médico escocês Alexander Crichton. Nesta obra, Crichton

(1798) dedicou um capítulo à “atenção e suas anomalias” dentro do contexto das doenças mentais e inicia um dos parágrafos comentando a “incapacidade de algumas pessoas em manter o grau de constância necessário para um único objeto” (apud Warnke e Rieder, 2013, p. 4)⁶.

Anos mais tarde, o médico Haslam (1809, apud Warnke e Rieder, 2013, p. 4) relatou experiências com “crianças que criavam ambientes de terror para suas famílias”. Na famosa obra do psiquiatra francês Jean-Étienne Dominique Esquirol (1845, apud Warnke e Rieder, 2013, p. 4), os autores descreveram crianças que eram “dirigidas por um impulso incontrollável e destrutivo”. Em seguida, Clouston (1899, apud Warnke e Rieder, 2013, p. 4), psiquiatra escocês, associou a intensa hiperatividade e desatenção de algumas crianças com problemas de aprendizagem⁶.

Todavia o marco inaugural de publicações acerca do TDAH foi o artigo escrito por George Still, em 1902, na revista *The Lancet*, onde descreve 23 crianças e adolescentes avaliados em seu Serviço com excessivo “descontrole moral, passionalidade e reações emocionais” e dificuldades em cumprir as rotinas escolares⁷.

Entre 1917 e 1920, uma epidemia de Encefalite Letárgica com resultantes sequelas pós-encefalíticas chamam a atenção por cursar com intensa hiperatividade e desatenção nos pacientes afetados pondo em evidência, pela primeira vez, a ideia de que estes sinais poderiam se associar a lesões cerebrais. As crianças, com comportamentos normais, depois de serem acometidas pela enfermidade, passavam a evoluir com impulsividade, irritabilidade e extrema agitação motora em graus variados⁸.

Desde o prólogo de sua história, o TDAH foi associado a fatores biológicos e lesionais, ou seja, alguma anomalia ou patologia como fator desencadeador do seu desenvolvimento. As pesquisas que se sucederam foram, portanto, moldando o conceito e definindo progressivamente suas diversas terminologias. Laufer e cols. (1957) descreveram a Síndrome Hiperkinética da Infância, assim como Stella Chess mostrou abordagens terapêuticas com crianças hiperativas (1960)^{9,10}. Nos anos 70 e 80, o artigo de Virginia Douglas associou a hiperatividade infantil ao déficit de atenção sustentada e incapacidade de inibir a impulsividade em tarefas que exigiam esforço e organização¹¹.

Em 1968, o transtorno foi inserido pela primeira vez no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-II) como “Reação Hiperkinética da Infância” e sequencialmente a nomenclatura foi sendo atualizada até a recente versão do DSM-5 (2013) como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (Anexo 1)^{5, 12}. Nesta

versão, o TDAH é classificado, sistematizado e exposto por critérios em dois tipos clínicos bem definidos: Desatento e Combinado. O tipo Desatento é caracterizado por déficit de atenção exclusivamente com perfil psicológico e efeitos sociais e acadêmicos específicos. O tipo Combinado apresenta tanto o déficit de atenção quanto hiperatividade e impulsividade⁵.

O TDAH aparece na infância e adolescência mas principalmente nos primeiros 7 anos de vida. Cinquenta por cento dos pacientes iniciaram sintomas e sinais antes desta idade e 95% antes dos 16 anos¹³. Uma pequena amostra destes pacientes pode vir a apresentá-los na fase final da adolescência e na vida adulta. Discute-se, ainda, no contexto das pesquisas, se haveria mesmo uma relação direta entre o início do quadro na infância e a persistência durante o ciclo de vida até a fase adulta. Alguns autores colocam em xeque esta linearidade evolutiva devido evidências de casos que somente iniciaram os sintomas quando adultos¹⁴. Mesmo assim, o DSM-5, em sua atualização mais recente, classificou o TDAH como sendo um transtorno de desenvolvimento (atraso maturacional, conforme figura 1).

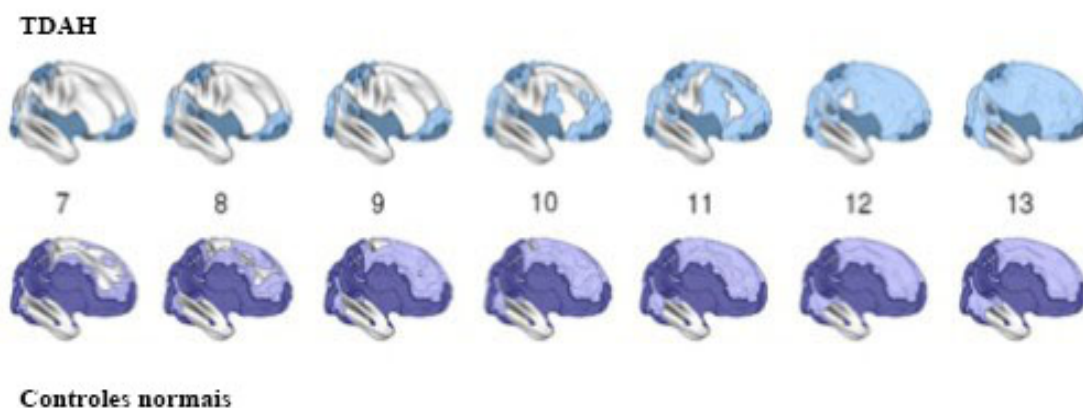


Figura 1 - Imagens mostram padrões de maturação cerebral comparando pacientes com TDAH (acima) e controles (abaixo). A intensidade da cor azul tem direta relação com o índice de maturidade. Observa-se, em cada idade, dos 7 aos 13 anos, que as crianças com TDAH tem evidente atraso maturacional em comparação com os controles.

Figura extraída de Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(49):19649-54

O avanço das neurociências, tecnologias em neuroimagem e o desenvolvimento de meios e instrumentos de avaliação neuropsicológica trouxeram novas abordagens no sentido de tentar explicar a dinâmica funcional do transtorno e correlacioná-lo a constructos e suas repercussões clínicas, sociais e educacionais. Paralelamente, vários constructos teóricos tem sido elaborados para tentar explicar esta anomalia estruturalmente: a inibitória, comportamental inibitória-ativação, da aversão ao atraso, funções executivas, modelo de memória de trabalho e modelo cognitivo-energético¹⁵.

A busca pela etiologia, compreensão da etiopatogenia e fisiopatologia do TDAH tem recebido atenção da comunidade científica. Apesar da interação genético-ambiental ser regra no desenvolvimento dos transtornos neuropsiquiátricos, a hipótese de anomalia hereditária é a que mais tem evidências e, atualmente, aceita por consensos e fluxogramas de abordagem terapêutica^{16, 17}. Há descrições de maior incidência em gêmeos, de diferentes gerações de uma mesma família, transmissão genética entre pais e filhos e entre irmãos¹⁸.

Várias publicações tem demonstrado ser o TDAH oriundo de herança poligênica e associado à mutações presentes em vários genes. Ainda sem identidade genética única que desencadeie, existem vários genes-candidatos apontados como seus possíveis responsáveis : receptores de dopamina (*DRD4*, *DRD5*), transportador da dopamina (*DAT1*), dopamina beta-hidroxilase (*DBH*), metiltransferase de catecolamina (*COMT*), monoaminoxidase A (*MAOA*), receptor adrenérgico 2 (*ADRA2A*), receptor ionotrópico de glutamato e n-metil-D aspartato (*GRIN2A e B*), hidroxilase 2 de triptofano (*TPH2*), fator neurotrópico derivado do cérebro (*BDNF*), receptor serotoninérgico (*HTR1B*), transportador de serotonina (*HTT*), família *DIRAS2*, receptor metabólico de glutamato 1 (*GRM1*) , óxido nítrico sintase 1 (*NOS1*) , proteína ubiquitin-ligase (*PARK2*) , sinaptotagmin II (*SYT2*) , ataxia-telangiectasia mutada (*ATM*), proteína quinase cálcio/calmodulina-dependente delta (*CAMK2-D*) e gamma (*CAMK2-G*), fosfodiesterase 4D cAMP-específica (*PDE4G*) , neurotransmissor transportador de glicina (*SLC6AB*) e proteína sinaptossomal-associada (*SNAP 25*).^{18, 19}

As causas ambientais do TDAH encontram-se fundamentadas na literatura como evolução de recém-nascidos prematuros. Além disto, há relação com baixo peso ao nascer e tabagismo materno.^{20, 21} Lindstrom e cols. (2011), em importante revisão,

constataram que quanto mais precoce o nascimento maior o risco de desenvolver o transtorno.²¹

Os sintomas e os sinais do TDAH parecem estar relacionados com déficit de dopamina e noradrenalina em sua respectivas vias de transmissão neural (figura 2) e a interconectividade entre áreas pré-frontais e subcorticais tem sido reveladas através de pesquisas que envolvem neuroimagem que mostram-se insuficientes ou pouco recrutadas durante atividades que exigem maior esforço mental ou atenção (figura 3)²². O TDAH está associado também, em pesquisas de metanálise sobre neuroimagem comparativa com controles, a redução do volume cerebral e com maior proeminência em áreas frontoestriatais e cerebelares²³. Em artigo recente, Silk e cols. (2016) demonstraram, por meio de morfometria cortical, que os pacientes estudados apresentavam, além de menor volume cortical (7,3%), menor área de superfície (4,3%) e menor espessura do córtex (2,8%) quando pareado com controles normais²⁴.

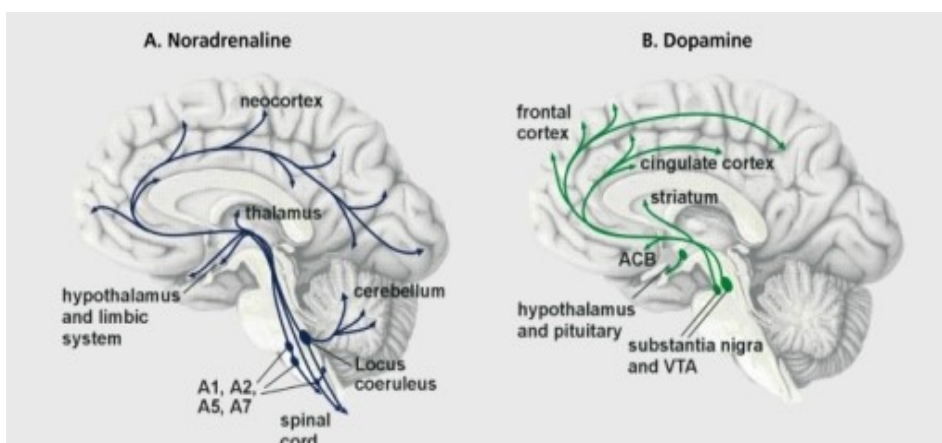


Figura 2 - Vias noradrenérgicas (A) e dopaminérgicas (B):

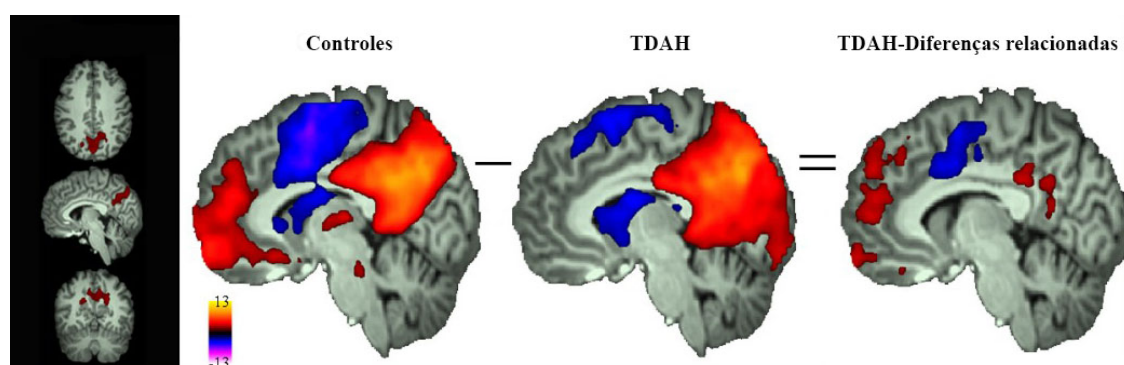


Figura 3 - Imagem em ressonância magnética funcional (RMf) mostrando redução ou ausência de ativação ou recrutamento funcional no córtex pré-frontal durante atividades que exigem esforço mental em pacientes com TDAH em comparação com controles.

Outras evidências mostram que as conexões *top-bottom* e *bottom-up* entre regiões corticais superiores e subcorticais se apresentam ineficazes funcionalmente. Neste sentido, como exposta numa ampla revisão de Nigg e Casey (2005), duas teorias neurobiológicas tem sido descritas como possíveis modelos para explicar o transtorno. Ambas não são mutuamente exclusivas e se baseiam em pesquisas neuropsicológicas e de neuroimagem. Um destes modelos, *top-down*, está associado ao processamento controlado de ações e ao funcionamento executivo. O outro modelo, *bottom-up*, centrado no processamento motivacional e nos centros de resposta à recompensa. Nenhum deles ainda pode ser considerado como circuito principal do TDAH pois sua heterogeneidade clínica é a regra. Estes modelos são suportados por várias linhas de evidência e realmente sugerem que ambos os sistemas psicobiológicos servem de suporte ao quadro clínico²⁵.

As funções executivas são processos cognitivos superiores responsáveis pela organização complexa do comportamento permitindo apropriada seleção, inibição e direcionamento do mesmo para completar uma tarefa ou um objetivo. Da infância à adolescência, seu desenvolvimento se faz ano a ano, numa sequência maturacional, permitindo com que comportamento pouco auto-reflexivo dê espaço para ações mais dirigidas, controladas e flexíveis de acordo com o tempo e às demandas²⁶.

· Figura extraída de Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain. 2006;129:564-83.

A neuroanatomia funcional destes processos tem sido associada ao córtex pré-frontal (CPF), que interage diretamente com áreas posteriores e subcorticais (núcleo caudado e estriado dorsal) e que respondem á necessidade do ambiente. Entretanto, maior foco tem sido considerado ao córtex pré-frontal dorsolateral, frontal médio-superior, giro cingulado anterior dorsal, córtex frontal dorsal e regiões adjacentes do lobo parietal inferior e sulco intraparietal como áreas também diretamente implicadas na dinâmica executiva. O desenvolvimento integrado destas regiões, a ativação combinada entre elas e a distribuição organizada e proporcional das redes neurais (conectividade funcional) resulta no processamento normal dos sistemas de controle das funções executivas^{25, 26, 27,28}. O desbalanceamento deste sistema resulta no TDAH.

Esta teoria vem sendo bem fundamentada e argumentada por Barkley (1997), que a denominou de teoria unificada do TDAH, onde afirma que os sintomas seriam causados por déficits no controle e na resposta inibitórias. Entretanto, outros domínios funcionais associados também estão anormalmente presentes no TDAH como memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, atenção sustentada e planejamento.²⁹ É importante reconhecer que todos eles se encontram em disfunção no TDAH.

Indivíduos com TDAH tendem a dar peso desproporcionado à recompensa e são hipersensíveis à espera ou ao atraso da mesma exibindo resposta motora ou emocional excessiva. Apresentam também falhas frequentes para evitar, reduzir ou recuar frente a situações que assim o exigem na perspectiva de alcançar um objeto ou sentimento de desejo. Daí seu comportamento hiperativo e impulsivo e uma abordagem disruptiva frente aos estímulos heterodoxos da vida social^{25 30, 31, 32}.

Assim como no modelo executivo de Barkley (*top-bottom*), a dopamina tem papel central na modulação do circuito neuronal de recompensa também (*bottom-up*) e que inclui a noradrenalina presente no núcleo *accumbens* do núcleo estriado ventral, giro cingulado anterior e regiões corticais orbitofrontais. Ambos estes neurotransmissores tem papel essencial no estímulo atencional. Estes circuitos também incluem a área tegmentar ventral bem como a amígdala, que funciona como reguladora de resposta no contexto frente à incentivos. O circuito de recompensa é importante “reforçador” para impulsionar e promover incentivo cerebral a processos de aprendizagem. Lesões ou disfunções nesta rede ocasionariam diferentes respostas à recompensa e autoengajamento insuficiente em ações sem recompensa (figura 4)^{32, 33}.

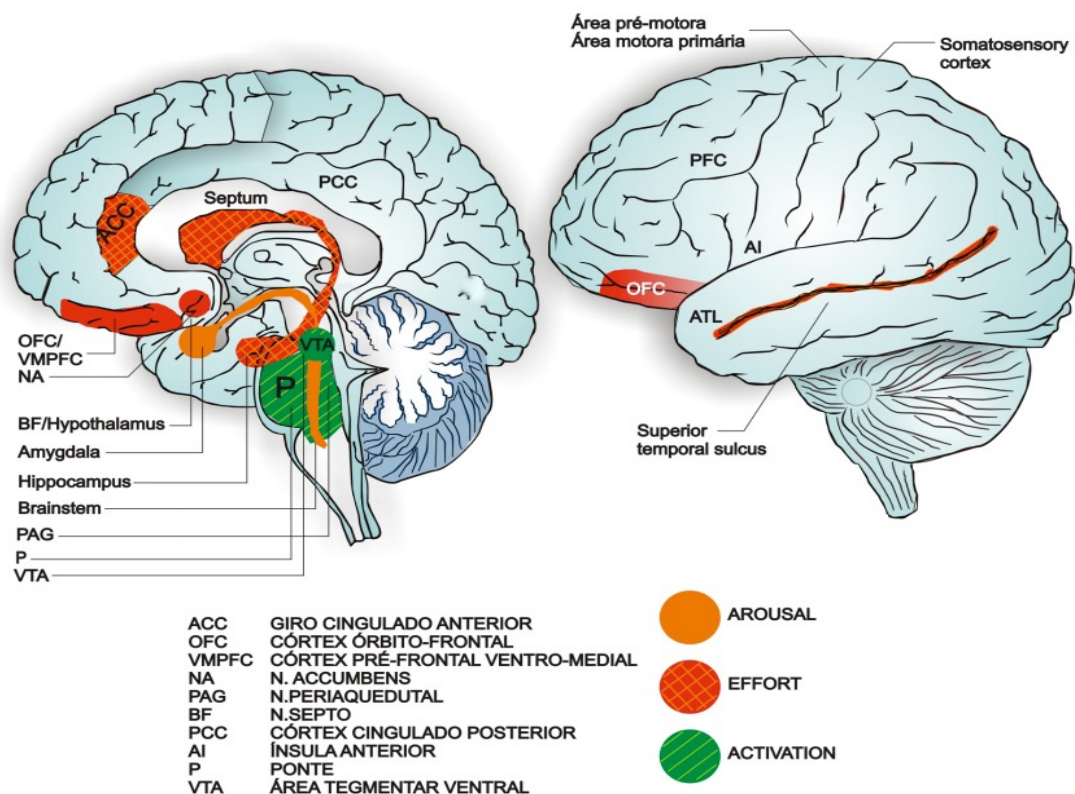


Figura 4 - Áreas cerebrais dopaminérgicas e noradrenérgicas envolvidas nos circuitos executivos (top-bottom) e de motivação/recompensa (bottom-up) relacionados ao TDAH. Em vermelho, os circuitos executivos. Em laranja e verde, os de recompensa¹⁵.

Ainda no campo da neuropsicologia, pacientes com TDAH tem, no geral, mostrado alterações em funções executivas, atenção sustentada e seletiva, déficits em memória operacional (tanto verbal como não-verbal, mas com predomínio do segundo), baixa performance em testes que correlacionam controle inibitório e tempo para cumprimento de tarefas e “déficits” psicomotores, na coordenação motora global e fina com efeitos principalmente no ritmo, persistência e controle inibitório motores. Por este motivo, crianças e adolescentes com TDAH com bom potencial intelectual tem, paradoxalmente, baixo rendimento em processos sequenciais que exigem grande esforço mental prolongado e sem recompensa imediata^{34, 35}.

Figura extraída de Brites C, Sergeant JA. Transtornos do Déficit de Atenção e Hiperatividade e os Transtornos de Aprendizagem à Luz do Modelo Cognitivo-Energético. In: Ciasca SM, Rodrigues SD, Salgado-Azoni CA, Lima RF. Transtornos de Aprendizagem: Neurociência e interdisciplinaridade. Ribeirão Preto: Book Toy; 2015.

O artigo de Shaw e cols.(2007) constataram com ressonância magnética funcional (RMf) os índices de maturação cerebral nas idades de 7 a 13 anos em pacientes com TDAH comparados com crianças controles. O padrão de maturação cerebral destes pacientes tem significativo atraso por idade cronológica³⁶. A hipótese de atraso maturacional ajuda a explicar os déficits conectivos e de neurotransmissores existentes.

O aprofundamento das pesquisas e a constatação de sua complexidade etiopatogênica tem revelado o TDAH como o espectro clínico multifacetado não se restringindo somente ao comportamento em si. Constata-se o impacto deste na qualidade de vida global do indivíduo e de seus familiares como maior incidência de reprovações e evasões escolares, envolvimento com delinquência e drogadição^{34,37}. As pesquisas tem evidenciado sua relação com outros aspectos clínicos inerentes ao ciclo circadiano humano como problemas no sono³⁴, alimentação³⁸, dificuldade de lidar com regras, rotinas e automatizar sequências de tarefas, procrastinação, dificuldade com estimativa de tempo e prazos³⁴.

Além disto, outros sinais clínicos do TDAH tem sido descritos como morbidamente expressivos, como os comportamentos disruptivos emocionais, labilidade emocional, dificuldade de lidar com recompensas tardias, aversão à espera, temperamento explosivo frente a negativas ou às mudanças de estratégias previamente combinadas³. Leva, por extensão, maior risco de ocasionar desajustes no relacionamento com amigos e integrantes da família, baixa auto-estima e prejuízos sociais e acadêmicos tanto na escola quanto em tarefas do cotidiano^{35,39}.

Clinicamente, é regra a presença de comorbidades associadas ao TDAH. Aproximadamente 70% dos indivíduos podem ter uma ou mais comorbidades como Transtorno do Espectro Autista, Transtornos de Ansiedade, Transtorno Opositivo-Desafiador, Transtorno de Humor Bipolar, Transtornos Esfincterianos (enurese e/ou encoprese), Transtornos de Aprendizagem, Deficiência Intelectual, Transtorno do Desenvolvimento da Coordenação, Transtorno de Dependência de Substâncias Psicoativas e outros⁴⁰. A existência destas comorbidades pode atrasar seu diagnóstico e reduzir as chances de bom prognóstico por interferir diretamente na evolução clínica e terapêutica⁴⁰.

Diferentes trabalhos científicos tem contribuído para o desenvolvimento de pesquisas clínicas, epidemiológicas, genéticas, terapêuticas, de qualidade de vida,

neuropsicológicas, entre outras, que usam a conduta e a abordagem diagnóstica e terapêutica do TDAH^{34, 41}.

Os estudos relacionados ao ciclo cicardiano e o TDAH tem em sua maioria sido aplicada em adultos. Em crianças, dados actigráficos mostram alterações no tempo do ciclo sono-vigília. No período de vigília, durante as atividades diurnas, pesquisadores tem ressaltado a importância de se demonstrar melhor as inter-relações entre as alterações de fase e as dessincronizações que envolvem movimento nestes pacientes o que ainda se apresenta em fase bem inicial⁴².

Vários modelos de tratamento tem sido descritos desde os anos 60 e as pesquisas tem auxiliado para definir quais são os mais eficazes e seguros. Atualmente, existem dois grandes grupos de intervenção no TDAH: o medicamentoso e o não-medicamentoso⁴¹.

O tratamento medicamentoso do TDAH consiste em elevar os níveis de dopamina e noradrenalina nas visas respectivas e equilibrar o déficit existente nestes pacientes. Existem medicações de primeira e segunda linha por ordem de eficácia e atualmente os psicoestimulantes, e os antidepressivos e alfa-adrenérgicos são os mais utilizados. As estratégias não-medicamentosas consistem, obviamente, em intervenções diretas com as crianças através de terapias, como: cognitivo-comportamentais (individuais, familiares e psicoeducacionais), neurofeedback, restrições alimentares ou suplementos nutricionais, treinamentos de habilidades sociais e intervenções na comunidade⁴⁶.

O panorama atual recomenda que a abordagem terapêutica do TDAH deve sempre ser conduzida sob a ótica da interdisciplinaridade como foi confirmado e bem ilustrado pelo importante estudo colaborativo MTA (*Multimodal Treatment Study of ADHD*).⁴² Neste estudo randomizado e com amostragem significativa, comparou-se abordagem medicamentosa psicoestimulante, manejo comportamental, a associação de ambos os tratamentos e o suporte puramente comunitário sem o envolvimento de medicação. Os resultados mostraram a importância isolada do uso da medicação na condução de seus portadores e maior eficácia de respostas quando se associou medicação psicoestimulante à psicoterapia comportamental⁴³.

A abordagem farmacológica psicoestimulante, especialmente com a utilização do metilfenidato, é a mais extensamente descrita e comprovada por estudos randomizados e cegos na literatura especializada sendo considerado o fármaco de

primeira linha^{43, 44, 45}. Sua adoção no plano terapêutico melhora os sintomas-alvo do TDAH, permite o avanço progressivo da autonomia clínica e pedagógica da criança e ajuda a promover melhora da qualidade de vida em suas famílias⁴⁸. Várias pesquisas comprovam o impacto positivo da medicação na atenção e concentração, redução da hiperatividade e da impulsividade em ambientes estruturados e melhora no rendimento e no convívio escolar^{44, 45}.

Entretanto, avaliar e acompanhar detalhadamente a evolução destas crianças durante o tratamento farmacológico crônico é um desafio por dois motivos: 1) depende-se muito de relatos subjetivos, do apoio de profissionais que muitas vezes desconhecem princípios de observação clínica e da opinião errante dos pais e de cuidadores; 2) a medicação apresenta efeitos colaterais significativos podendo levar a alterações no ciclo sono-vigília e mudanças no perfil biológico e comportamental que nem sempre são perceptíveis clinicamente.

A busca por meios objetivos e específicos para descrever a evolução clínica do tratamento medicamentoso em pacientes com TDAH pode ser realizada com escalas de avaliação comportamental e uso de aparelhos de monitoração de movimento como, por exemplo, a actigrafia.

1.1. Actigrafia

A actigrafia constitui modelo de avaliação cronobiológica de análise do ciclo biológico e cicardiano de atividade e de descanso durante as 24 horas, por períodos mais longos e variáveis de acordo com os objetivos da aferição. Tem sido descrita como modelo de análise de movimentos desde os anos 70 quando inicialmente avaliava padrões de sono, a relação entre períodos de sono e vigília além de seus distúrbios⁴⁶. Até o final dos anos 90, novos aparelhos e o aprimoramento dos modelos de aferição matemática com correlações estatísticas, a actigrafia passou a incluir o acelerômetro em suas propriedades e capacidade maior de memorização e autonomia para registrar dados de movimento no ciclo cicardiano em outras áreas da medicina, como Doença de Alzheimer e Transtornos neuropsiquiátricos, como TDAH e Transtorno Bipolar^{46, 47, 48}.

A actigrafia se baseia na análise do ritmo cicardiano de atividade e tem como parâmetro o *Cosinor*, de um modelo matemático que ajusta dados em uma curva

coseno. As informações sobre o ritmo cicardiano (atividade-descanso) são extraídos desta curva tal como acrofase, mesor, período e amplitude, são gravados, sincronizados para estudar este tipo de ritmicidade. Estas variáveis são denominadas de *paramétricas*. Normalmente, um ritmo biológico segue uma função sinusoidal e o método cosinor serve para analisar este tipo de ritmo (figura 5). Mas, nem todo o tipo de ritmo corporal segue este padrão como, por exemplo, o Ritmo Descanso-Atividade. Por esta razão, outras variáveis tem sido propostas para descrevê-lo adequadamente, que são chamadas de *não-paramétricas*⁴⁹. Em contraste ao Cosinor, estes componentes da metodologia não-paramétrica *não seguem o padrão* de uma onda sinusal (Figura 6)⁵⁵. São elas: *Variabilidade Intradiária (VI)*, *Estabilidade Interdiário (EI)*, *5 horas mais ativas do Período de 24 horas (L5)* e *10 horas menos ativas do Período de 24 horas (M10)*.



Figura 5 - Gráfico demonstrando um padrão de ritmo paramétrico (cosinor clássico)

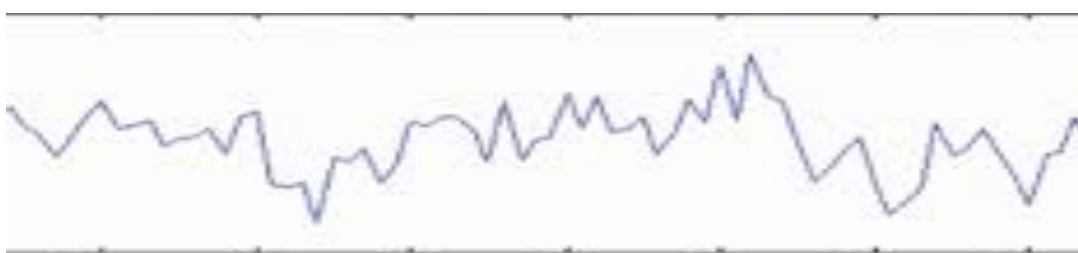


Figura 6 - Gráfico demonstrando um padrão de ritmo não-paramétrico

A *Variabilidade Intradiária (VI)* permite informar acerca da fragmentação do ritmo da atividade diária. Seu cálculo é baseado na primeira derivação do agrupamento horário dos dados do actígrafo e é representado pela seguinte equação:

$$VI = \frac{\sum_{i=2}^N (X_i - X_{i-1})}{(N-1) \cdot \sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2}$$

onde a primeira derivação é resultado da subtração entre elementos prévios de movimento (X_{i-1}) e elementos posteriores (X_i) de dados não-tratados. A partir desta primeira derivação, o quadrado médio da raiz é calculado por $\sum_{i=2}^N (X_i - X_{i-1})^2 / (N-1)$ e o resultado normalizado pela variância da população ($\sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2$). Amplos períodos de horas para analisar como a quantidade de sono diário e o tempo acordado aumenta o valor de VI.

A *Estabilidade Interdiária (IS)* oferece informações acerca da sincronização entre o ritmo atividade-descanso e o ciclo luz-escuro e é calculado numa média de 24 horas por dia. Pode ser representado pela equação:

$$IS = \frac{\sum_{h=1}^p (X_h - X_m)^2 N}{(P) \cdot \sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2}$$

Onde N corresponde ao número total de dados, p é o número de dados por dia (24 pontos neste caso), X_m é a média de todos os dados, X_h corresponde a cada hora de perfil médio, enquanto X_i representa cada hora em sequência. A IS, enfim, é calculada como a variância do perfil da média diária dividida pela variância total.

A atividade noturna, medida pela variável não-paramétrica *L5*, reflete a média de atividade nas 5 horas de menor movimento do dia. A atividade diurna, por sua vez, medida pela variável *M10*, é aquela que reflete a média das 10 horas mais ativas do dia. Elevados índices de M10 são achados em pessoas muito inquietas ou com estilo de vida agitado.

O cálculo da diferença entre atividade noturna e diurna geram valores que mostram a *Amplitude* do ritmo atividade-descanso. Valores de baixa amplitude são frequentemente observados em indivíduos com algumas condições médicas como o Mal de Alzheimer e naqueles de alta amplitude pode se assumir que apresentam estado de saúde mais preservado^{47, 48, 49}. Pode-se verificar a Amplitude (RA) por meio da fórmula:

$$RA = \frac{M10 - L5}{M10 + L5}$$

Para detalhar a avaliação de movimentos nas 24 horas, existem três diferentes métodos de derivação para contagem de atividades: 1) frequência de ondas acima do limite basal (PIM); 2) frequência de cruzamentos no zero (ZCM); e 3) integração digital (TAT), que calcula as dimensões da área da curva acima de zero (figura 6)⁵⁰. Estes métodos podem ser mensurados e comparados em suas variações e em momentos diferentes da aferição.

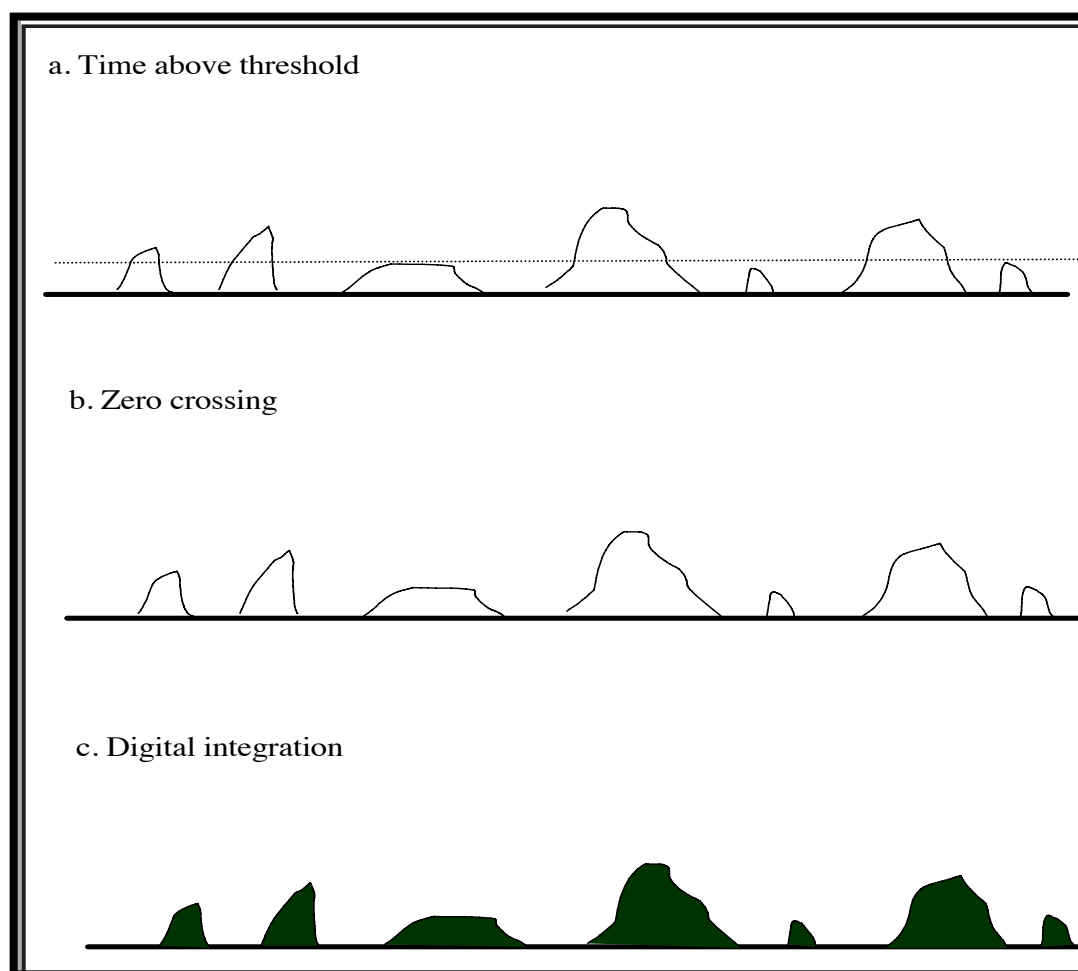


Figura 7 - Métodos de aferição das curvas actigráficas. Em “a”, frequência acima do nível basal médio (PIM); em “b”, frequência com que cruza o zero (ZCM); em “c”, dimensões da área da curva acima de zero (TAT).

· Figura extraída de Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollack CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. American Academy of Sleep Medicine (Sleep). 2003;26(3):343.

Assim, a avaliação não-paramétrica se baseia em analisar por meio de índices e variáveis de movimentação. Os índices seriam: L5 (5 horas de menor movimentação nas 24 horas), M10 (10 horas de maior movimentação nas 24 horas) e VI (índice de fragmentação do ritmo da atividade diária nas 24 horas). As variáveis seriam: PIM, que é a quantidade de movimentação observada acima da média verificada nas 24 horas; o ZCM, que verifica a quantidade de cruzamentos em zero movimento; e o TAT, que verifica a quantidade de movimentação observada acima de zero.

Quando comparados ao perfil paramétrico da função Cosinor, observa-se que os valores não-paramétricos são mais eficazes para identificar alterações no ritmo circadiano atividade-descanso nas 24 horas do dia. Portanto, a adoção desta abordagem é mais adequada e objetivamente mais esclarecedora para avaliar rotinas, mudanças de comportamento motor e resultado de intervenções no ciclo circadiano em qualquer momento do dia ou da noite (figura 8).

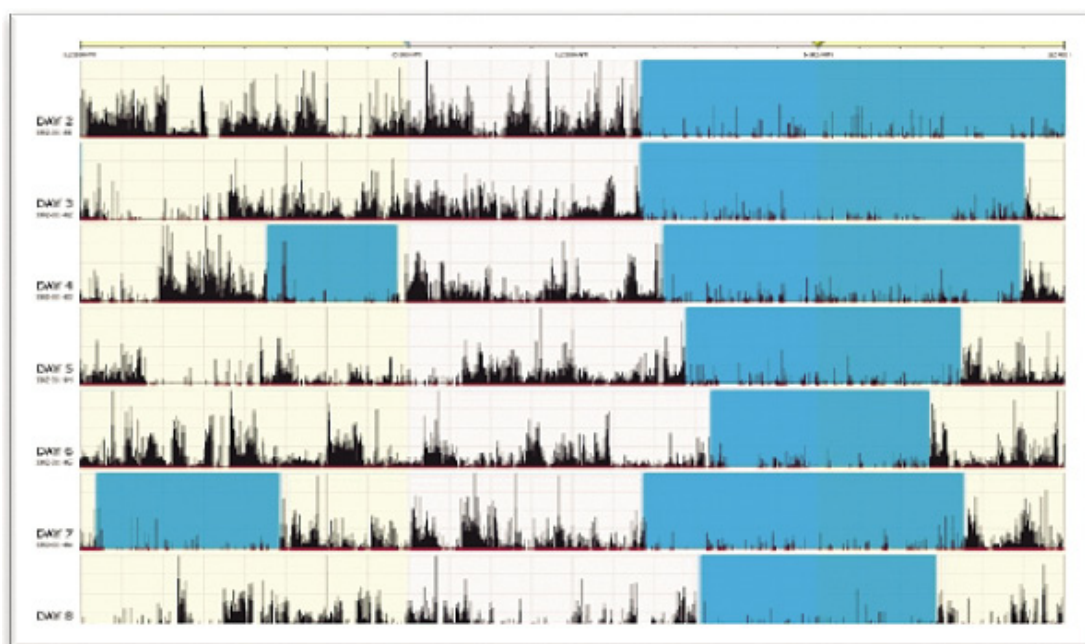


Figura 8 - Exemplo de um registro actigráfico (ou actograma). As ondas representam picos de movimentos. Em azul, períodos em local sem luz ou à noite. Observa-se menor amplitude nestes períodos provavelmente porque o paciente está dormindo e, portanto, em menor movimento.

Para implementar este tipo de avaliação, utiliza-se o instrumento denominado actígrafo ou actímetro. Consiste num pequeno dispositivo (relógio de

pulso-like) de monitorização não-invasiva (figura 9), posicionado nos membros superiores (punho) ou inferiores, tórax, perímetro cefálico (figura 10 A, B, C) ou na cintura. Ele detecta e registra, continuamente, com extrema sensibilidade e boa especificidade⁵⁰, a amplitude e a frequência dos movimentos durante o dia e à noite, acordado ou dormindo, revelando padrões de movimentação durante o ritmo circadiano nas 24 horas e permite registros de dados confiáveis tanto de movimentos globais quanto específicos por longo período de tempo sem interferência de atividades diárias refletindo no comportamento espontâneo da criança^{48, 51}.

Ao detectar o movimento, ativa uma onda e um *input* é registrado sendo, depois, refratário por 16 segundos até um novo movimento. A isto, denomina-se *counter*⁴⁹. O número de *counters* por hora é gravado em uma memória e gera os dados de movimento visíveis em gráficos. Em comparação com outros modelos, é barato, não-invasivo, de fácil utilização nos mais diversos ambientes.



Figura 9 - Respectivamente, da esquerda para direita, o relógio actigráfico e o mesmo posicionado em seu suporte recarregador.*

(A)



(B)



(C)



Figura 10 - O aparelho actigráfico em três momentos de cima para baixo: posicionado no braço (A), colocado no tórax durante o sono (B) e no crânio (C) durante uma avaliação cognitiva.

Figura extraída de

(A) Dental Cremer. Disponível em: blog.dentalcremer.com.br/voce-ja-ouviu-falar-em-actigrafia/;

(B) DoctorShop. Disponível em: <http://www.doctorshop.it/SchedaProdotto.aspx?IDP=106228>;

(C) Quotient ADHD. Disponível em: <http://www.quotient-adhd.com/product/product-overview/>.

A actigrafia tem sido amplamente utilizada em pesquisas acerca do TDAH como estratégia para avaliar evolução dos movimentos em 24 horas. Nestes estudos, sua finalidade tem sido identificar a exata ocasião da melhora dos sintomas do transtorno de acordo com demandas externas, a eficácia de técnicas de intervenção farmacológicas ou não-farmacológicas, monitorar a evolução da resposta terapêutica em ambientes estruturados ou não-estruturados, observar interferências no sono, auxiliar em avaliações neuropsicológicas, auxiliar no diagnóstico diferencial com outros transtornos neuropsiquiátricos e servir como controle objetivo para verificar a eficácia de técnicas pedagógicas em escolas-laboratório.^{48, 52,53,54, 55, 56,57}

Com a crescente aplicação da actigrafia nos estudos do sono e do movimento, Littner e cols. (2002) publicaram, em artigo de revisão, os parâmetros práticos para a utilização da Actigrafia em pesquisas com diversos níveis de evidência (Anexo 2) e citaram os níveis de recomendação da AASM (*American Academy Sleep Moviments*) (Anexo 3)⁵⁸.

A eficácia deste método em relação à contribuição no diagnóstico do TDAH tem atingido índices de sensibilidade e especificidade acima de 80% em muitas citações quando comparados aos critérios diagnósticos do DSM-IV e DSM-5 e servido de parâmetro objetivo para ensaios clínicos multimodais de avaliação bio-comportamental (com a polissonografia) ou cruzando seus dados com baterias neuropsicológicas para averiguação de anormalidades cognitivas associadas aos sintomas de hiperatividade^{56, 59}. Algumas revisões de literatura tem correlacionado o TDAH com anomalias do sono tanto na infância como na adolescência e, neste contexto, a actigrafia tem propiciado a descrição de padrões específicos antes desconhecidos^{55,60}.

Até então somente utilizado para estudos em adultos, Porrino e cols. (1983) foram os primeiros pesquisadores a publicarem na literatura um estudo actigráfico onde foram avaliadas crianças e adolescentes com TDAH em 2 momentos: 1) sem intervenção em comparação aos controles e 2) com intervenção psicoestimulante em comparação aos controles. No primeiro estudo, foram avaliados 12 crianças com TDAH e comparadas a controles tendo como objetivo avaliação do padrão comportamental e do sono de pacientes com TDAH na busca de padrão comparativo. No segundo, os autores avaliaram as mesmas crianças em idade escolar, através de estudo duplo-cego, mas comparando seu padrão de movimento em momentos alternados medicados (psicoestimulante dextroanfetamina) versus placebo. Foi mantido o dispositivo por 4

semanas. Verificou –se significativa redução da hiperatividade nas 8 horas seguintes à administração do fármaco ativo⁶¹.

Em relação à medicação psicoestimulante, no caso o metilfenidato, seus efeitos actigráficos em crianças e adolescentes com TDAH foram pesquisados por De Crescenzo e cols. (2014) em revisão sistemática associada à metanálise que expõe evidências acerca do papel da actigrafia na detecção e análise do padrão sono-vigília e oscilação do movimento em estudos que envolviam a ação do metilfenidato versus placebo em indivíduos com TDAH. Foram selecionados oito artigos que reuniam um total de 393 pacientes e os dados concluíram que o metilfenidato diminui o índice de movimento diurno mas também o tempo total de sono durante a noite⁴⁶.

Uma das recomendações da AASM para aumentar a confiabilidade da avaliação actigráfica é deixar o aparelho por tempo prolongado o suficiente para uma boa apuração dos dados e correção de erros técnicos e artefatos que porventura possam interferir nos resultados⁵⁸. Além disto, o déficit de atenção tem sido pouco considerado nestas pesquisas que salientam a hiperatividade e sabemos que este traço clínico do TDAH tem papel preponderante na performance escolar e no autoengajamento.^{35,62}

Em face a diferentes pesquisas e a necessidade de demonstrar com mais detalhes a avaliação actigráfica em pacientes com TDAH em fase não-medicada e medicada, expondo todos os parâmetros e medições primordiais, o objetivo deste trabalho foi observar as variáveis deste método e suas contribuições na evolução clínica obtidas por tempo prolongado em 3 estudos de caso clínico únicos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Descrever o perfil dos registros actigráficos encontrado em 3 casos diagnosticados com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH);

2.2. Objetivos Específicos

- Manter os aparelhos de registro actigráfico por tempo prolongado;
- Avaliar os parâmetros não-paramétricos antes e depois da intervenção medicamentosa no ritmo do ciclo circadiano;
- Comparar os dados entre os sujeitos com TDAH e o sujeito controle, caso único, submetido aos mesmos padrões de registros actigráficos.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caso clínico comparativo de 3 crianças em idade escolar com diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) avaliados no Laboratório de Dificuldades e Distúrbios de Aprendizagem e Transtornos da Atenção (DISAPRE) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e uma criança controle na mesma faixa etária. O diagnóstico de TDAH baseou-se em dados clínicos do DSM-5 e no protocolo de avaliação interdisciplinar do DISAPRE. Os resultados do estudo destes três casos foram comparados aos resultados do estudo controle.

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas sob o número de Protocolo 35765412.5.0000.5404 específico sobre pesquisas em seres humanos e aprovado na data de 05 de janeiro de 2015 pelo mesmo (Anexo 4).

As crianças com diagnóstico confirmado do quadro de TDAH e a criança controle preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram quaisquer indicadores de exclusão foram orientados, junto aos seus pais, sobre o desenvolvimento da pesquisa e de como proceder caso aceitassem participar. Ao aceitarem, os pais assinaram os Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5) e as crianças o de Assentimento (Anexo 6). Foram cumpridas as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1. Critérios de Inclusão e Exclusão

A inclusão de pacientes nesta pesquisa foi muito influenciada por questões externas e particulares em relação à adesão dos pacientes e seus responsáveis. Muitos pais desistiram por problemas particulares, pouca disponibilidade em iniciar e se manter engajados à metodologia, pouca compreensão frente aos desafios da pesquisa, negativa em aderir à intervenção medicamentosa e alegação de diversos problemas relacionados à logística no deslocamento até a UNICAMP.

3.1.1. Critérios de inclusão

- a) Assinar o Termo de Consentimento e Assentimento;
- b) Estar devidamente cursando escola regular;
- c) Apresentar TDAH do tipo combinado pelos critérios do DSM-5;
- d) Pacientes ou sujeitos com TDAH diagnosticados pelo protocolo do DISAPRE-UNICAMP em idade escolar;

3.1.2. Critérios de exclusão

- a) Não assinar os Termos de Consentimento e Assentimento;
- b) Diagnóstico realizado em outros serviços ou ambulatórios médicos ou multidisciplinares ;
- c) Ausência de epilepsia, alterações ortopédicas malformativas, sinais de doença degenerativa, tics, distúrbios de aprendizagem ou que estejam em vigência de uso de medicações psicoativas ou outras quaisquer que levem a alterações sensoriais ou motoras;
- d) Estar abstinente do ensino regular por qualquer motivo.

3.2. Sujeitos

A avaliação neuropsicológica envolveu a aplicação de questionários (Swanson, Nolan e Pelham – Versão IV – SNAP-IV), entrevista semi-estruturada e solicitação de relatórios de desempenho e conduta com os pais e a escola, respectivamente, em todos os pacientes com TDAH e no paciente controle. Diretamente, foram aplicados instrumentos que avaliaram: 1) Habilidades cognitivas gerais (Escala de Inteligência Weschler para crianças (WISC-IV) e Desenho da Figura Humana (DFH-II); 2) Memória (Vocabulário, Informação, Dígitos, Sequência de Números e Letras e Aritmética (subtestes do WISC-IV), Teste de Figura Complexa de Rey, Blocos de Corsi, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT); 3) Percepção (Índice de Organização Perceptual e Completar Figuras (subtestes do WISC-IV) e Figuras Complexas de Rey; 4) Praxias (Teste Gestaltico Visuomotor de Bender e Teste Luria-

Nebraska-C); 5) Atenção (Índice de Velocidade de Processamento (subteste do WISC-IV), Teste de Cancelamento e Trail Making Test A-B); 6) Funções Executivas (Índice de Memória Operacional do WISC-IV, Avaliação do controle inibitório/atenção seletiva (Stroop Test), Trail Making Test – parte B, Avaliação de Fluência Verbal Fonêmica e Categórica (FAS) e Torre de Londres); 7) Linguagem (Índice de Compreensão Verbal (subteste do WISC-IV), Teste de Identificação de Sinais de Dislexia (TISD), FAS, Token Test, Teste de Luria-Nebraska-C); 8) Desempenho Escolar (Teste de Desempenho Escolar (TDE), TISD e Luria); e 9) Comportamento (Inventário de Depressão Infantil (CDI) e Escala de Autoconceito Infanto-Juvenil (EAC-U).

3.2.1. Paciente 1

Paciente de 8 anos e 10 meses de idade cronológica, sexo masculino, filho único, nascido a termo, peso adequado para idade gestacional ao nascer, sem intercorrências perinatais, classe econômica médio-baixa, estudante de escola pública da cidade de Santa Bárbara d'Oeste (SP), 4a ano do ensino fundamental, sem reprovações, com diagnóstico de TDAH do tipo combinado. Longilíneo, peso e estatura adequados para idade, sem patologias de base.

Os resultados mostraram evidentes sinais de dificuldade em sustentar a atenção e dificuldade nas habilidades acadêmicas gerais (ler, escrever e calcular). A avaliação neuropsicológica de base indicaram que o sujeito 1 apresenta nível intelectual dentro da media, bom desempenho em algumas atividades específicas relacionadas ao desenvolvimento das atividades escolares e significativa dificuldade em outras (memória, atenção, praxia, linguagem e gnosis. Além disto, apresenta queixas comportamentais significativos em diferentes contextos, escolar e família. Enfim, foram encontradas hipóteses de transtornos relacionados a sua agitação e desatenção.

3.2.2. Paciente 2

Paciente de 11 anos e um mês de idade cronológica, sexo feminino, primogênita de 2 filhos, nascida a termo sem intercorrências perinatais, classe econômica média, estudante de escola particular da cidade de Campinas (SP), 7a ano do

ensino fundamental II, sem reprovações, com diagnóstico de TDAH do tipo combinado. Longilínea, peso e estatura adequados para a idade, sem patologias de base.

Os resultados mostraram desempenho cognitivo/intelectual médio conforme sua faixa etária porém foram identificadas discrepâncias significativas entre índices de compreensão verbal e velocidade de processamento, organização perceptual e memória operacional, organização perceptual e velocidade de processamento. Foram verificados também trocas na fala e na escrita durante a avaliação do desempenho escolar.

3.2.3. Paciente 3

Paciente de 12 anos de idade cronológica, sexo masculino, filho único, classe econômica baixa, estudante de escola pública da cidade de Mairinque (SP), 7a ano do ensino fundamental II, uma reprovação, com diagnóstico de TDAH do tipo combinado. Longilíneo, com peso e estatura adequadas para idade.

Os resultados mostraram queixas significativas de desatenção e hiperatividade mas com desempenho cognitivo/intelectual médio-inferior conforme expectativa para crianças de sua faixa etária. Apresentou resultados satisfatórios nas funções: memória de longo prazo, percepção visual, praxia, componentes das funções executivas (capacidade de planejamento e raciocínio lógico e fluência verbal relacionada a aspectos semânticos) e linguagem. Em contrapartida, teve baixo desempenho em memória operacional auditiva e visual, velocidade de processamento, atenção seletiva e sustentada, outros componentes das funções executivas (memória operacional, controle inibitório e fluência verbal-fonológica) e nos testes de desempenho escolar (escrita, leitura e aritmética)

3.2.4. Paciente controle

Paciente de 10 anos de idade cronológica, sexo feminino, classe econômica alta, estudante de escolar particular da cidade de Londrina (PR), 5a ano do ensino fundamental II, sem reprovações, rendimento escolar alto, sem quaisquer queixas desenvolvimentais e comportamentais nos mais diversos ambientes. Longilínea, com peso e estatura compatíveis com a idade.

Os resultados mostraram desempenho cognitivo/intelectual médio conforme sua faixa etária e não foram identificadas discrepâncias significativas entre índices de compreensão verbal e velocidade de processamento, organização perceptual e memória operacional, organização perceptual e velocidade de processamento.

3.3. Materiais

3.3.1. Instrumento para registro actigráfico

Utilizou-se como instrumento de análise objetiva de movimentos e de registros do ciclo circadiano o aparelho Actígrafo ou o Actímero. Este pequeno dispositivo (relógio de pulso-*like*) de monitorização não-invasiva foi posicionado no membro superior (no punho) não-dominante e fixado como um relógio. Ele detectou e registrou, continuamente, a amplitude e a frequência dos movimentos durante o dia e à noite, estando os sujeitos da pesquisa acordados ou dormindo, revelando padrões de movimentação durante o ritmo circadiano nas 24 horas. Este procedimento permitiu registros de dados confiáveis tanto de movimentos globais quanto específicos por longo período de tempo sem interferência de atividades diárias refletindo o comportamento espontâneo da criança^{48, 51}.

O aparelho utilizado nesta pesquisa foi da marca *Act Trust*® desenvolvido pela *Condor Instruments*. Este apresenta autonomia de até 90 dias após ser recarregado. Os dados do acelerômetro vão sendo gravados em tempo real e são transferidos para um software específico para serem analisados *off-line*.

Nível 1A^{1,2}

Uma comparação cega e prospectiva dos resultados obtidos por actigrafia
`aqueles obtidos por um padrão de referência¹ com base em um espectro
apropriado de sujeitos e número de pacientes especificação

Nível 2B

Comparação cega e prospectiva de resultados obtidos por actigrafia
`aqueles obtidos por um padrão de referência¹ num espectro limitado
de indivíduos ou número de pacientes.

Nível 3C

Comparação dos resultados obtidos por actigrafia para aqueles obtidos
por um padrão de referência¹, mas *não cego, não prospectivo ou outro modelo
metodologicamente limitado.*

Nível 4C

a - Comparação adequada dos resultados obtidos por actigrafia
para aqueles obtidos por uma referência não-padrão¹; ou
b - Actigrafia não foi comparada a qualquer referência, mas os resultados dos
actígrafos demonstraram capacidade para detectar diferenças significativas
entre grupos ou condições em ensaios bem planejados.

Nível 5D

Actigrafia não adequadamente comparada com qualquer referência, e /ou
a - Actigrafia não utilizada em um ensaio bem concebido, ou
b - Actigrafia utilizada num ensaio, mas não demonstrou capacidade
para detectar diferença significativa entre grupos ou condições.

¹Níveis 1 a 5 : níveis de evidência

²Graduação A-D : graus de recomendação

³Referências-padrão para avaliação e acesso actígráfico de ritmo de sono e
circadiano pode incluir polissonografia, oximetria, melatonina, temperatura
corporal, e/ou outra estratégia aceita como padrão aplicada de uma maneira
aceitável. Referências não-aceitas ou não-padrão incluem registros de sono, relatos
do cônjuge ou outros monitores experimentais.

Quadro 1 - Protocolo de parâmetros práticos de 2002 para a utilização do actígrafo.

3.3.2. Medicação

O agente farmacológico utilizado para intervenção foi o Metilfenidato LA (10 mg), em cápsulas, na dose de 20 mg por dia dividido em 2 tomadas para que a sua ação prolongada pudesse permanecer por todo o período diurno sem perda de eficácia. Os sujeitos e seus pais foram orientados a não dissolver o conteúdo e administrá-los em horários específicos (às 8 horas e às 12:00h) para respeitar a posologia a apresentação do fármaco sempre sob a supervisão dos responsáveis com a finalidade de se evitar

· Figura extraída de Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. Sleep. 2003 May;26(3):338.

falhas posológicas, como atrasos na sua administração, perdas de cápsulas ou acidentes diversos e visitas do pesquisador para corrigir e/ou prevenir possíveis falhas. A dose utilizada foi de 0,3 a 1mg/kg/peso. O sujeito controle não foi medicado e também não foi utilizado placebo para o mesmo.

3.4. Procedimento

Os três sujeitos portadores de TDAH permaneceram por 45 dias com o actígrafo. Nos primeiros 15 dias sem a medicação. A partir do 16^a dia, foi iniciado a medicação na dose referida e dividida em 2 doses já citadas e assim mantida até o 45^a dia de estudo. Em todo este período, não houveram quaisquer acidentes com a posologia ou com a manutenção do aparelho e durante as 24 horas sequenciais os registros foram sendo gravados no dispositivo.

Os participantes foram orientados a como utilizar o aparelho, os cuidados necessários para evitar desajustes e/ou desvios de resultados, assim como acoplá-lo da forma mais confortável no membro superior não-dominante. O desenho metodológico desta pesquisa seguiu o Protocolo de Parâmetros Práticos de 2002 para a utilização do actígrafo em nível 4C-a, segundo Littner e cols (2003)(Quadro 1)⁵⁸.

Em duas ocasiões durante a pesquisa, nos 15^a e 45^a dias, o pesquisador foi até a casa dos sujeitos e transferiu os dados do aparelho para o “software” a fim de verificar se os registros foram seguramente gravados. Os dados do “software” de cada sujeito foram repassados para especialista em cronobiologia e análise de dados actigráficos sem que o mesmo soubesse detalhes sobre o desenho metodológico do estudo e das doses do fármaco administradas. Os aparelhos foram mantidos por 45 dias com a finalidade de aumentar a confiabilidade e a regularidade dos registros (figura 13) com exceção do sujeito controle que permaneceu com o mesmo por 30 dias. Destes 45 dias que o aparelho permaneceu acoplado nos sujeitos com TDAH, somente 42 dias foram computados devido à discrepâncias observadas em 3 dias na fase de pós-medicação. Somente 26 dias foram computados no sujeito controle pelos mesmos motivos.

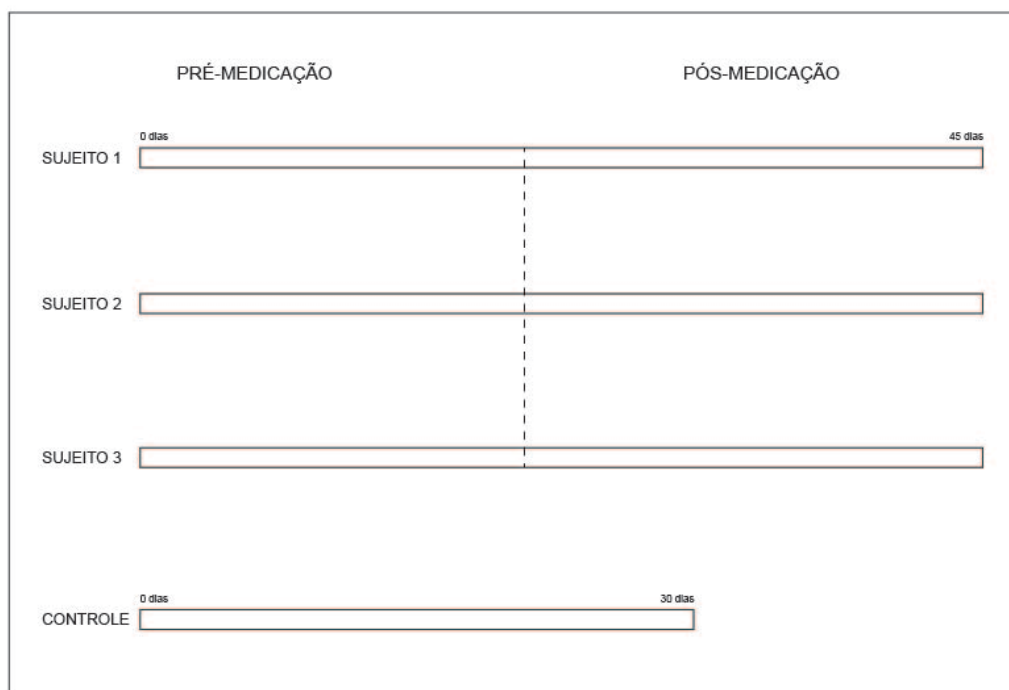


Figura 11 - Desenho metodológico da pesquisa.

Os parâmetros não-paramétricos dos gráficos gerados pelos registros actigráficos nas 24 horas foram representados matematicamente por Variabilidade Intradiária (VI), Estabilidade Interdiária (ES), L5, M10, Integração Digital (TAT), Cruzamentos no Zero (ZCN) e Tempo de superação acima da linha de base (PIM). Foram analisados dia-a-dia nos 15 dias de fase não-medicada e, em seguida, durante 30 dias da fase medicada. Os resultados destes parâmetros pré e pós-medicação foram pareados e comparados em cada paciente e posteriormente avaliados nos 3 casos e comparados ao controle. O tempo de 30 dias com a medicação foi necessária para que aumentasse a confiabilidade e permitisse estabilização dos registros.

O sujeito controle permaneceu por 30 dias com o actígrafo. Neste não foram realizadas intervenções medicamentosas nem realizados testes e aplicação de escalas diagnósticas devido ao fato de não haver quaisquer problemas de comportamento ou de aprendizagem.

3.5. Análise dos dados

Foram comparados os parâmetros não-paramétricos dos registros actigráficos entre a fase não-medicamentosa e a fase medicamentosa em cada sujeito

isoladamente. Cada parâmetro matemático foi analisado e pareado observando-se as oscilações durante as 24 horas com ênfase nos períodos de ação farmacológica da medicação, de sono e de fases de maior ou menor oscilação de movimentos.

Os dados actigráficos dos três sujeitos com TDAH do experimento foram comparados entre eles. Para comparar os dados das variáveis de actigrafia dos três indivíduos pré medicação (dia 1 até dia 15) e pós medicação (dia 16 até dia 42) foi feita análise de variância de medidas repetidas. Se $p\text{-valor} < 0.05$ há diferença entre as médias de determinada variável de actigrafia antes e após o uso da medicação. As análises foram feitas no software R.⁶³

A análise comparativa dos resultados das variáveis actigráficas entre o indivíduo controle (dia 1 até o dia 26) e dos outros três indivíduos (dia 1 até o dia 15 sem medicação), e as comparações das variáveis de actigrafia entre o indivíduo controle (dia 1 até o dia 26) e dos mesmos três indivíduos (do dia 16 até o dia 42 com medicação) foram estudadas por análise de covariância (ANOVA).⁶⁴ O nível de significância usado foi 0,01. Se $p\text{-valor} < 0.01$, há diferenças entre as médias de determinada variável de actigrafia e, para se verificar as médias que diferem, foi utilizado o teste de Tukey.⁶⁵

4. RESULTADOS

4.1. Dados específicos das variáveis (TAT, PIM, ZCM) e dos índices (L5, M10 E VI) em cada sujeito com TDAH estudado antes e depois da intervenção medicamentosa e comparando-os entre si

4.1.1. Sujeito 1

As curvas completas e detalhadas do registro actigráfico diário podem ser integralmente visualizadas na figura 13. Estes registros representam hora a hora o padrão de movimentação do sujeito 1 e de onde foram gerados os valores das variáveis (TAT, ZCM e PIM) e a mensuração das médias de movimentação (índices L5, M10 e VI) e da oscilação resultante (Figura 12).

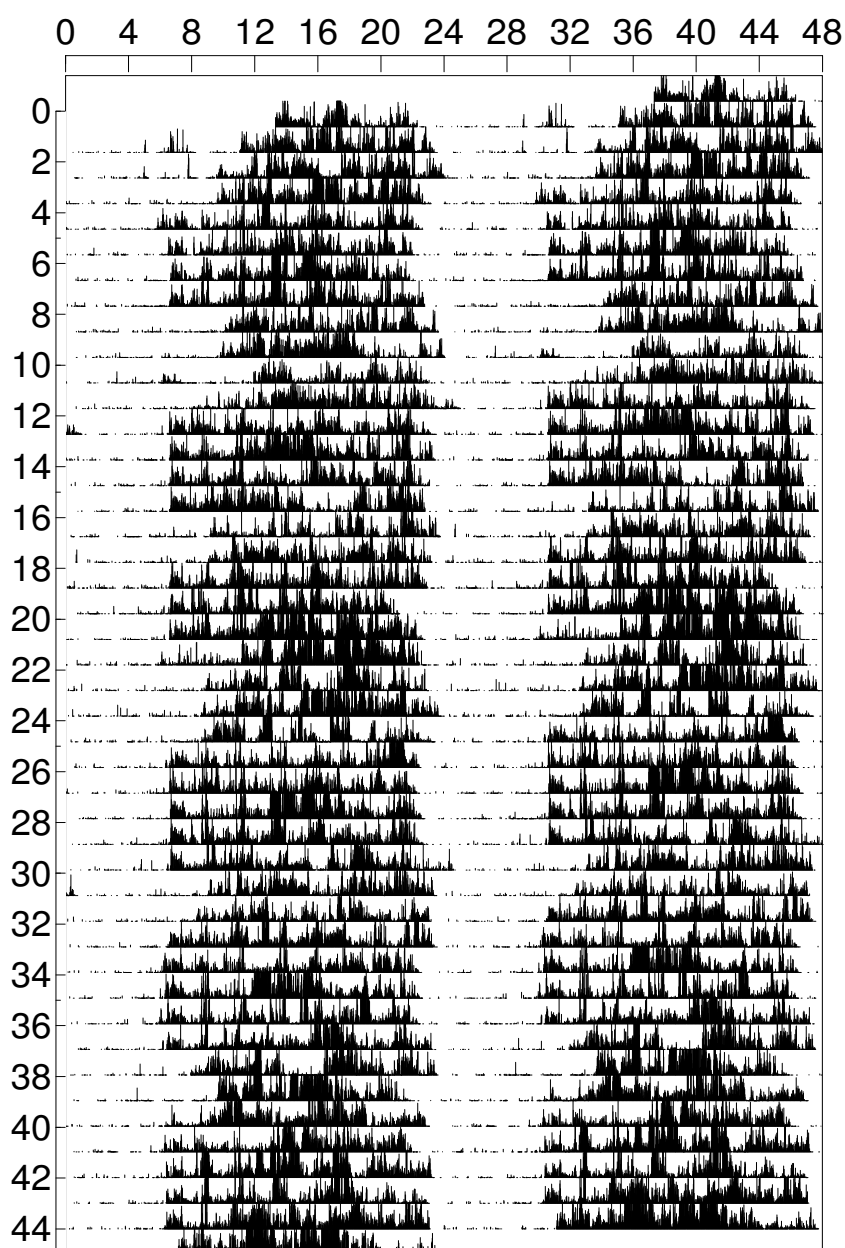


Figura 12 - Representação das curvas de registro actigráfico (actograma) do Sujeito 1. Na ordenada, os dias de registro. Na abscissa, as horas em que os registros ocorreram.

Os dados variáveis de movimentação diária expressos em termos numéricos de PIM, ZCM e TAT geraram os índices L5 e M10 do sujeito 1 (Tabela 1 e 2). O índice VI, que avalia o índice de fragmentação do ritmo da atividade diária, foi gerado pela derivação do agrupamento horário dos dados actigráficos e depende somente dos números de ZCM (Tabela 3). Somente o índice L5 mostrou redução quando comparado os dados antes e depois da introdução da medicação (Tabela 1, 2 e 3).

Tabela 1 -Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice M10 durante os 45 de monitoramento do Sujeito 1. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e M10 = 10 horas do dia de maior movimentação.

DIAS	M10			DIAS	M10		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	4794147	142613	210578	23	8623394	264599	294986
2	4499118	133801	221807	24	4643045	139964	168522
3	6888240	201554	245272	25	4308112	126803	183375
4	4190430	122702	188923	26	3854431	111172	190300
5	4475032	130968	194213	27	8020957	236423	272626
6	6280958	187018	240305	28	4863352	143268	207710
7	6024021	174798	226937	29	4072727	120808	199565
8	4265326	131560	188485	30	4287141	130523	204511
9	4943502	153477	246407	31	2993907	84400	152990
10	2779915	81336	143662	32	4836281	142411	230393
11	4557770	136586	230497	33	3295953	97162	163203
12	3417414	97092	183051	34	6516204	191686	223298
13	7504340	220806	246889	35	4640569	131806	183776
14	4050639	120348	190101	36	4604631	133801	208758
15	3956871	119335	200821	37	3971693	120027	178477
16	3304472	100716	153368	38	7614499	231385	251868
17	4066856	123409	207039	39	5786669	174226	247862
18	4588928	140004	204056	40	4684820	139511	203099
19	5342198	162283	237690	41	7286230	227159	256493
20	8799324	264746	319970	42	4752710	145009	178397
21	1063042	325987	303955				
22	5286422	166269	199940				

Tabela 2 - Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice L5 durante os 45 de monitoramento do Sujeito 1. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e L5 = 5 horas do dia de menor movimentação.

DIAS	L5			DIAS	L5		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	11200	305	721	23	24041	651	1263
2	19763	601	1062	24	20524	550	1212
3	18721	433	1258	25	15857	414	976
4	23944	705	1334	26	13913	346	777
5	19995	523	1200	27	11771	304	660
6	18201	437	1141	28	8970	207	610
7	19767	551	1129	29	13006	323	804
8	10889	630	1148	30	20163	587	1138
9	36746	1009	2085	31	15672	452	834
10	24236	679	1493	32	14868	349	956
11	10159	226	684	33	7976	171	454
12	18614	463	1251	34	6713	143	404
13	23976	564	1520	35	15657	334	992
14	14832	407	742	36	6368	112	447
15	15876	466	841	37	12865	270	794
16	27720	796	1534	38	10811	173	720
17	38805	1092	2018	39	13542	238	903
18	23560	605	1386	40	21366	563	1395
19	7295	174	441	41	10168	235	654
20	26695	722	1526	42	12415	285	768
21	23163	599	1269				
22	36433	1119	1781				

Tabela 3 - Índices de Variabilidade Intradiária (VI - ZCM) do Sujeito 1.

DIAS	VI (ZCM)	DIAS	VI (ZCM)
1	0,42866848	23	0,69221770
2	0,54372924	24	1,69680863
3	0,54683290	25	0,95035770
4	1,14078886	26	0,83823573
5	0,6393586	27	0,86220833
6	1,51549499	28	1,68078650
7	1,64041207	29	1,18292386
8	0,75520746	30	0,67669492
9	0,35922725	31	1,18521258
10	1,08896143	32	1,18015355
11	0,38075464	33	1,12913064
12	0,93205711	34	1,29343917
13	1,03209226	35	1,04934224
14	1,00055226	36	0,87715282
15	0,96766233	37	1,10267281
16	1,35626292	38	0,35345205
17	0,35631215	39	0,75046598
18	0,90472871	40	0,60962537
19	0,87854419	41	1,13746149
20	0,50346066	42	1,54495233
21	0,83904003		
22	0,93385803		

Em contrapartida, quando se analisa o perfil médio de movimentação do sujeito 1 a cada hora do dia, nas 24 horas, observa-se redução da quantidade de movimentação antes e depois da introdução da medicação especialmente entre 12 e 13 horas e após as 19 horas (Gráfico 1).

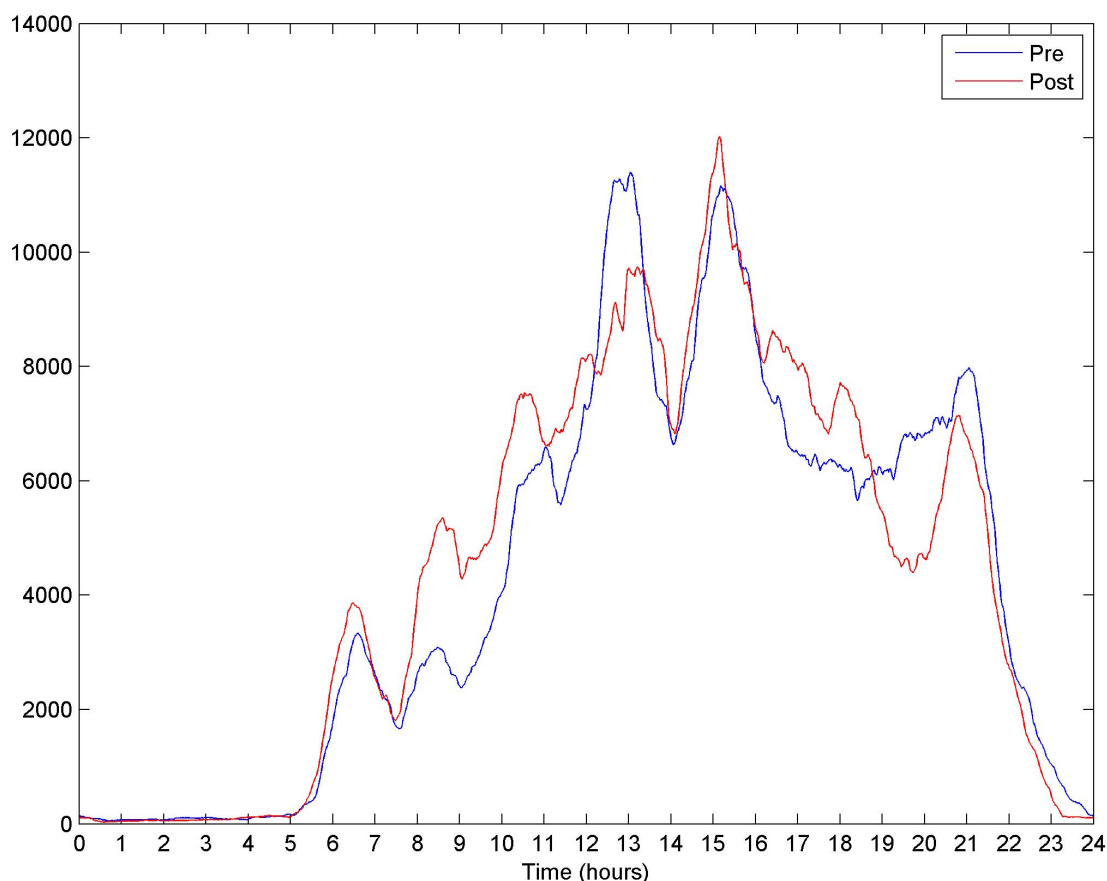


Gráfico 1 - Curvas representando a média de movimentação em cada hora do dia nos 45 dias de monitoramento do Sujeito 1. Em azul, antes da introdução da medicação (Pre); em vermelho, após a introdução da medicação (Post).

Os índices mais significativos de redução na movimentação observam-se nos mesmos horários (Tabela 4) e estão diretamente envolvidas com os horários que coincidem com o uso da medicação psicoestimulante. Pode-se inferir com tais resultados que a influência da medicação no sujeito 1 foi significativa somente em alguns horários e em L5 ou seja, nas 5 horas em que ele permaneceu em menor movimentação, ou seja, em atividades e tarefas que exigiam maior postura e necessidade em se manter parado.

Tabela 4 - Média dos índices de movimentação dia-a-dia do Sujeito 1 nos 45 dias de monitoramento antes e após a medicação.

	Pré-Medicação	Pós-Medicação
0-1h	85,30527778	66,7797037
1-2h	71,8452037	60,97716667
2-3h	96,19266667	57,04548148
3-4h	87,59412963	85,49066667
4-5h	127,1656852	125,4471296
5-6h	622,7902037	880,3791111
6-7h	2782,440074	3200,14737
7-8h	2108,255185	2421,636019
8-9h	2830,914685	5546,84087
9-10h	3089,118426	4726,073444
10-11h	5662,658463	7172,767185
11-12h	6290,806648	7583,391741
12-13h	9800,63413	8593,370481
13-14h	8882,297481	8881,669444
14-15h	8323,854389	7785,660241
15-16h	10274,12974	9093,733759
16-17h	7301,007907	9126,372759
17-18h	6345,2161111	8267,201611
18-19h	6061,323889	6459,431778
19-20h	6538,684815	4795,254167
20-21h	7240,253148	5763,589852
21-22h	5833,08413	4765,238111
22-23h	1962,931778	1773,992407
23-24h	476,2101852	168,5160556

4.1.2. Sujeito 2

As curvas completas e detalhadas do registro actigráfico diário do Sujeito 2 podem ser integralmente visualizadas na figura 13. Estes registros representam hora a hora a movimentação do sujeito 2 e de onde foram gerados os valores das variáveis (TAT, ZCM e PIM), da mensuração das médias de movimentação (L5, M10 e VI) e da oscilação resultante (Figura 13).

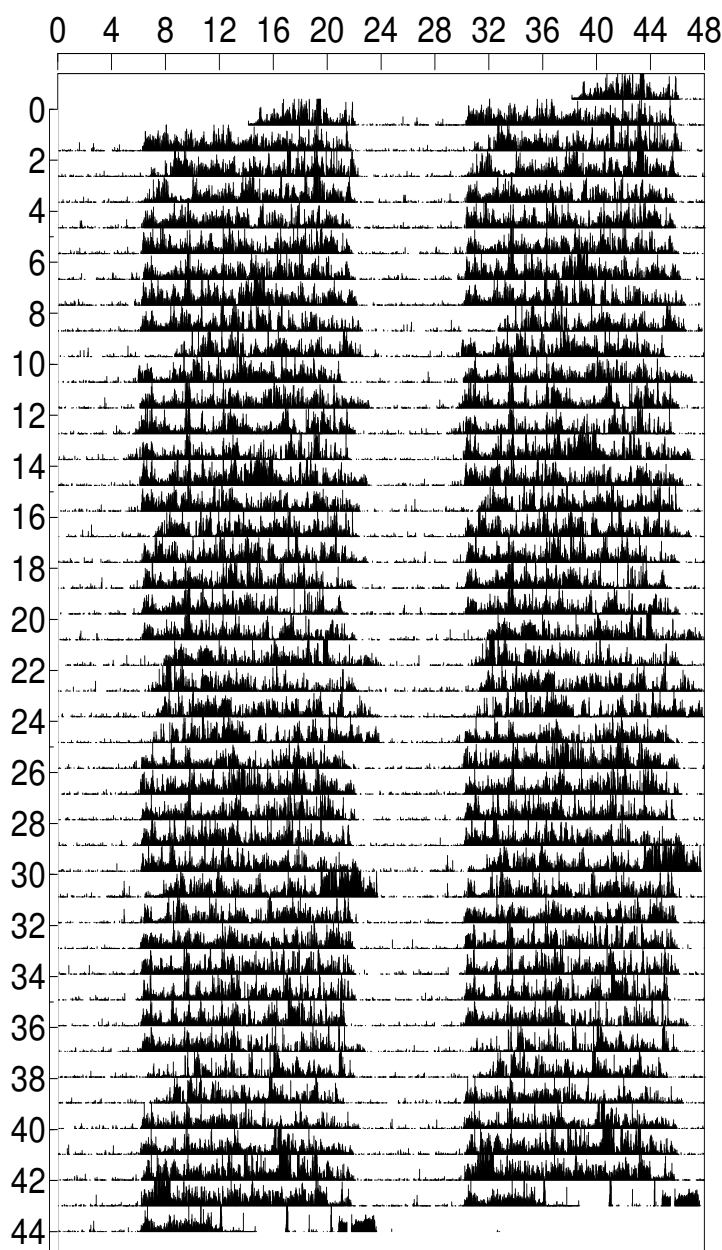


Figura 13 - Representação das curvas de registro actigráfico (actograma) do Sujeito 2. Na ordenada, os dias de registro. Na abscissa, as horas em que os registros ocorreram.

Os dados variáveis de movimentação diária expressos em termos numéricos de PIM, ZCM e TAT geraram os índices M10 e L5 do sujeito 2 (Tabela 5 e 6). O índice VI, que avalia o índice de fragmentação do ritmo da atividade diária, foi gerado pela derivação do agrupamento horário dos dados actigráficos e depende somente do ZCM (Tabela 7). Ambos os três índices mostraram redução quando comparados antes e depois da introdução da medicação (Tabela 5, 6 e 7).

Tabela 5 -Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice M10 durante os 45 de monitoramento do Sujeito 2. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e M10 = 10 horas do dia de maior movimentação.

DIAS	M10			DIAS	M10		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	4794147	142613	210578	23	8623394	264599	294986
2	4499118	133801	221807	24	4643045	139964	168522
3	6888240	201554	245272	25	4308112	126803	183375
4	4190430	122702	188923	26	3854431	111172	190300
5	4475032	130968	194213	27	8020957	236423	272626
6	6280958	187018	240305	28	4863352	143268	207710
7	6024021	174798	226937	29	4072727	120808	199565
8	4265326	131560	188485	30	4287141	130523	204511
9	4943502	153477	246407	31	2993907	84400	152990
10	2779915	81336	143662	32	4836281	142411	230393
11	4557770	136586	230497	33	3295953	97162	163203
12	3417414	97092	183051	34	6516204	191686	223298
13	7504340	220806	246889	35	4640569	131806	183776
14	4050639	120348	190101	36	4604631	133801	208758
15	3956871	119335	200821	37	3971693	120027	178477
16	3304472	100716	153368	38	7614499	231385	251868
17	4066856	123409	207039	39	5786669	174226	247862
18	4588928	140004	204056	40	4684820	139511	203099
19	5342198	162283	237690	41	7286230	227159	256493
20	8799324	264746	319970	42	4752710	145009	178397
21	1063042	325987	303955				
22	5286422	166269	199940				

Tabela 6 - Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice L5 durante os 45 de monitoramento do Sujeito 2. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e L5 = 5 horas do dia de menor movimentação.

DIAS	L5			DIAS	L5		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	26444	709	1413	23	23064	591	1222
2	22738	649	1112	24	26996	702	1407
3	54109	1582	2917	25	17053	428	885
4	39348	1057	1905	26	25982	661	1312
5	29902	855	1506	27	26616	702	1467
6	53653	1696	2555	28	24673	616	1232
7	25481	659	1417	29	28720	814	1384
8	33912	1073	1650	30	19138	516	947
9	40063	1261	1951	31	17404	460	858
10	20958	610	1119	32	34547	954	1654
11	24909	706	1310	33	26768	806	1290
12	33954	963	1673	34	15888	383	860
13	20743	523	1152	35	16917	472	857
14	29113	834	1534	36	19022	445	1125
15	38813	1247	1735	37	25823	651	1421
16	33492	988	1649	38	25007	648	1317
17	47008	1378	2402	39	33061	1000	1701
18	19193	478	1014	40	40579	1119	2180
19	38475	1019	2158	41	31209	870	1576
20	30789	864	1525	42	39988	1085	2032
21	30186	886	1457				
22	38942	1147	1857				

Tabela 7 - Índices de Variabilidade Intradiária (VI - ZCM) do Sujeito 1.

DIAS	VI (ZCM)	DIAS	VI (ZCM)
1	0,63451150	23	0,74129429
2	0,72077820	24	0,57919614
3	1,18891688	25	0,54436026
4	0,64622880	26	0,74317877
5	0,56536037	27	0,64728141
6	0,58588943	28	0,51823858
7	0,73138993	29	0,46046162
8	0,45731905	30	0,47438151
9	1,06265062	31	0,85971046
10	0,93594256	32	0,77102077
11	0,70353897	33	0,78000238
12	1,39835232	34	0,61759445
13	1,33542651	35	1,01121378
14	0,76778462	36	0,56014494
15	0,83200085	37	1,32634803
16	0,75871168	38	0,60694304
17	0,98163224	39	0,48777398
18	0,64875000	40	1,14256060
19	0,48402641	41	0,63469614
20	1,00525196	42	0,82272272
21	0,80028706		
22	0,84223543		

Esta redução também se revela nítida quando se observa graficamente as curvas que representam os índices pré-medicação e pós-medicação ao serem analisados em cada hora do dia, nas 24 horas, a média de movimentação durante os 45 dias especialmente entre as 6 e 7h30, das 8 às 10h, das 13 às 15:30h e das 17:30 às 19:30h (Gráfico 2).

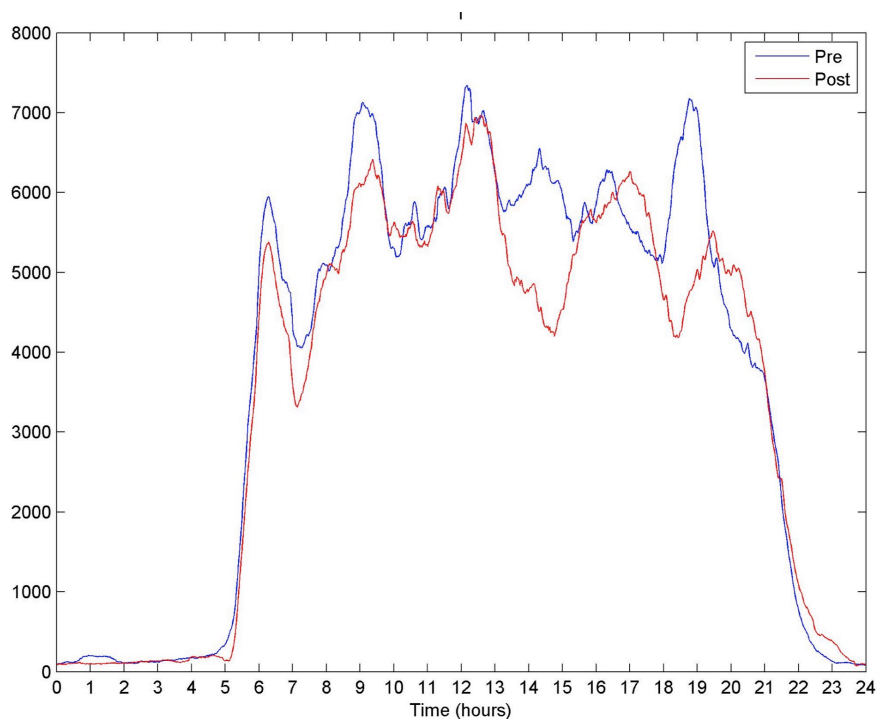


Gráfico 2 - Curvas representando a média de movimentação em cada hora do dia nos 45 dias de monitoramento do Sujeito 2. Em azul, antes da introdução da medicação (Pré); em vermelho, após a introdução da medicação (Pós).

Os índices mais significativos de redução na movimentação podem também ser observados na Tabela 8 e coincidem com o uso da medicação psicoestimulante.

Tabela 8 - Média dos índices de movimentação dia-a-dia do Sujeito 2 nos 45 dias de monitoramento antes e após a medicação.

	Pré-Medicação	Pós-Medicação
0-1h	138,1005926	104,6507222
1-2h	170,1845741	115,7550926
2-3h	118,4472778	132,0014815
3-4h	150,3825556	137,5743704
4-5h	217,6713519	183,6803333
5-6h	2113,814389	1603,832037
6-7h	5317,444574	5067,602481
7-8h	4476,005796	4983,937241
8-9h	5848,742685	5495,334222
9-10h	6430,656093	6022,219611
10-11h	5510,091037	5447,317019
11-12h	5992,649259	5892,086056
12-13h	6918,422241	6524,435685
13-14h	5932,292037	4934,588463
14-15h	6234,106259	4581,588037
15-16h	5671,146259	5528,405333
16-17h	5983,510778	6318,147463
17-18h	5311,989648	5510,447296
18-19h	6485,792444	4867,629167
19-20h	5317,112463	4878,928519
20-21h	3975,104593	4442,301685
21-22h	2165,87513	2197,901315
22-23h	339,9871667	619,348963
23-24h	104,3097963	174,6469815

4.1.3. Sujeito 3

As curvas completas e detalhadas do registro actigráfico diário do Sujeito 3 podem ser integralmente visualizadas na figura 14. Estes registros representam hora a hora a movimentação do sujeito 3 e de onde foram gerados e produzidos os valores das variáveis (PIM, ZCM e TAT), da mensuração das médias de movimentação (L5, M10 e VI) e da oscilação resultante (Figura 14).

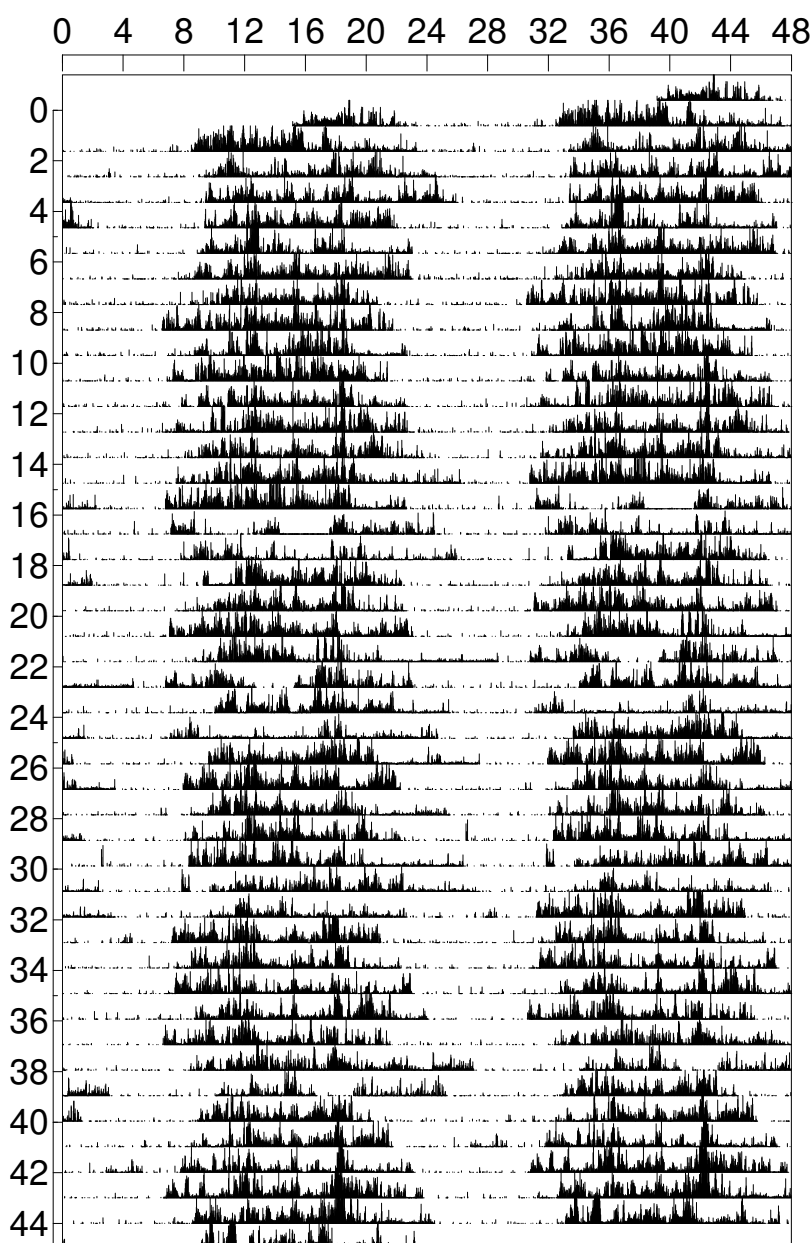


Figura 14 - Representação das curvas de registro actigráfico (actograma) do Sujeito 3. Na ordenada, os dias de registro. Na abscissa, as horas em que os registros ocorreram.

Os dados variáveis de movimentação diária expressos em termos numéricos de PIM, ZCM e TAT geraram os índices L5 e M10 do sujeito 3 (Tabela 9 e 10). O índice VI, que avalia o índice de fragmentação do ritmo da atividade diária, foi gerado pela derivação do agrupamento horário dos dados actigráficos e depende somente do ZCM (Tabela 11). Ambos os três índices mostraram redução quando comparados antes e depois da introdução da medicação (Tabela 9, 10 e 11).

Tabela 9 - Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice M10 durante os 45 de monitoramento do Sujeito 2. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e M10 = 10 horas do dia de maior movimentação.

DIAS	M10			DIAS	M10		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	3912133	117588	197374	23	3086634	86588	165423
2	2399060	65425	12659	24	989308	24682	54226
3	2595992	70806	152191	25	3490526	100118	18151
4	3254670	93908	177421	26	3787136	112548	184648
5	2674634	75251	124841	27	3105420	92619	161130
6	33020008	93053	168392	28	3235272	94385	153972
7	3151510	90409	170418	29	3179889	87471	157595
8	3910901	116748	184241	30	2522659	69295	141026
9	3306684	95612	151641	31	1469645	28596	81020
10	4237202	125110	217979	32	3519344	104495	166113
11	2876717	81554	153384	33	3022274	89347	156492
12	3825524	113728	176551	34	2479771	67639	140764
13	2910665	83079	154028	35	3179224	92210	156121
14	3715887	111091	183552	36	2817409	79199	151029
15	4251612	128248	195465	37	2839016	79195	146225
16	1285839	34199	70799	38	1280930	35579	66013
17	1437017	39231	77150	39	3304817	93395	173866
18	3636414	106077	181771	40	3096085	91824	158733
19	3294756	96614	159985	41	2361022	68371	118704
20	3308587	97553	169524	42	4056910	120968	187712
21	3215668	94437	148856				
22	2047190	58306	104929				

Tabela 10 - Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice L5 durante os 45 de monitoramento do Sujeito 3. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e L5 = 5 horas do dia de menor movimentação.

DIAS	L5			DIAS	L5		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	500	500	1169	23	652	652	1234
2	565	565	1163	24	245	245	546
3	672	672	1602	25	9112	9112	2204
4	708	708	1196	26	471	471	865
5	467	467	1071	27	436	436	914
6	1194	1194	2059	28	777	777	1304
7	941	941	1568	29	343	343	792
8	965	965	1890	30	922	922	1817
9	731	731	1422	31	843	843	1417
10	710	710	1478	32	275	275	750
11	586	586	1162	33	202	202	642
12	634	634	1185	34	852	852	1370
13	619	619	1147	35	199	199	469
14	1432	1432	3321	36	381	381	872
15	991	991	1846	37	461	461	1043
16	329	329	829	38	367	367	770
17	617	617	1161	39	417	417	1072
18	433	433	853	40	423	423	1080
19	837	837	1314	41	355	355	865
20	421	421	859	42	487	487	1101
21	2975	2975	10292				
22	664	664	997				

Tabela 11 - Índices de Variabilidade Intradiária (VI - ZCM) do Sujeito 3.

DIAS	VI (ZCM)	DIAS	VI (ZCM)
1	0,86765171	23	0,86988349
2	0,93981000	24	1,47031517
3	0,825346	25	0,40946518
4	0,57829655	26	1,18906139
5	1,39840536	27	0,59283588
6	0,94631197	28	1,30090311
7	0,87530625	29	0,51455373
8	0,68282697	30	0,49015507
9	0,82601496	31	0,93964855
10	0,50115571	32	1,20596541
11	0,96751299	33	1,26544558
12	0,85655801	34	0,85459446
13	1,02933831	35	0,67585972
14	0,73071734	36	0,99883398
15	0,64812219	37	0,49848080
16	1,36769176	38	1,32502299
17	0,97839935	39	0,61969699
18	0,99476408	40	0,85998013
19	0,85639355	41	1,9630065
20	0,73538521	42	1,11124797
21	0,53819801		
22	0,85147225		

Esta redução também se revela nítida quando se observa graficamente as curvas que representam os índices pré-medicação e pós-medicação ao serem analisados em cada hora do dia, nas 24 horas, a média de movimentação durante os 45 dias onde os índices mais significativos de redução na movimentação observam-se nos horários 6 às 7h , 8:30 às 11h, 11:30 às 17h, 17:30 às 19:30h e das 21:30 às 22:30h (Gráfico 3). Tais dados podem ser verificados também na Tabela 11.

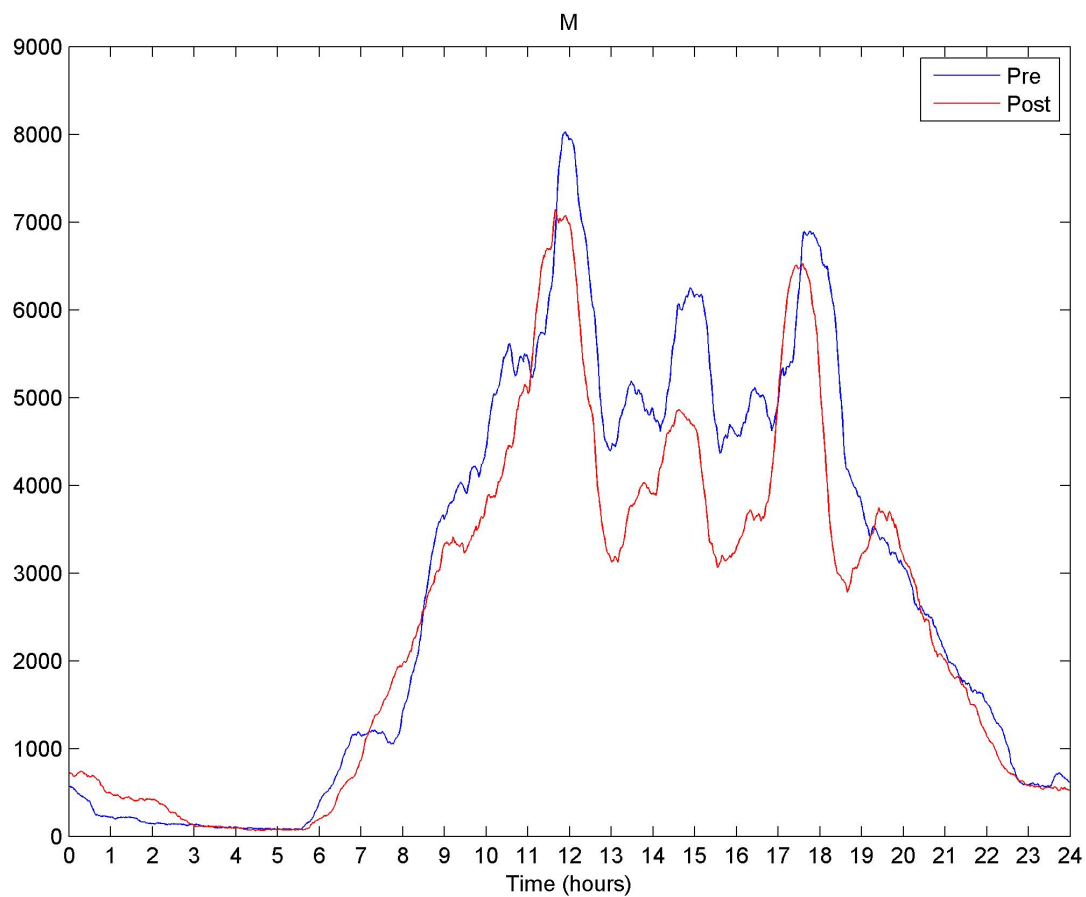


Gráfico 3 - Curvas representando a média de movimentação em cada hora do dia nos 45 dias de monitoramento do Sujeito 3. Em azul, antes da introdução da medicação (Pre); em vermelho, após a introdução da medicação (Post).

Tabela 12 - Média dos índices de movimentação dia-a-dia do Sujeito 3 nos 45 dias de monitoramento antes e após a medicação.

	Pré-Medicação	Pós-Medicação
0-1h	372,0956296	548,4753333
1-2h	193,5908148	382,4768519
2-3h	138,7157037	256,6554074
3-4h	109,8582037	133,1960926
4-5h	89,51272222	136,9331296
5-6h	131,0842593	97,38816667
6-7h	807,7148519	665,4560741
7-8h	1158,267315	1729,701056
8-9h	2568,218759	2643,266056
9-10h	4012,849593	3063,69887
10-11h	5250,454074	4243,275278
11-12h	6446,956352	6479,659093
12-13h	6160,198241	4530,603981
13-14h	4876,79237	3380,269778
14-15h	5501,164796	4473,839444
15-16h	5132,03413	3296,881722
16-17h	4848,459185	3510,292759
17-18h	6121,337241	6655,224241
18-19h	5115,177222	3859,581241
19-20h	3365,663994	3593,464537
20-21h	2568,286315	2253,870167
21-22h	1772,337111	1543,080315
22-23h	992,8520185	911,2779074
23-24h	621,4845556	499,3814444

4.1.4. Sujeito controle

Os dados actigráficos do sujeito controle são mostrados por meio de números nas Tabelas 13, 14 e 15 e pelo actograma na Figura 15.

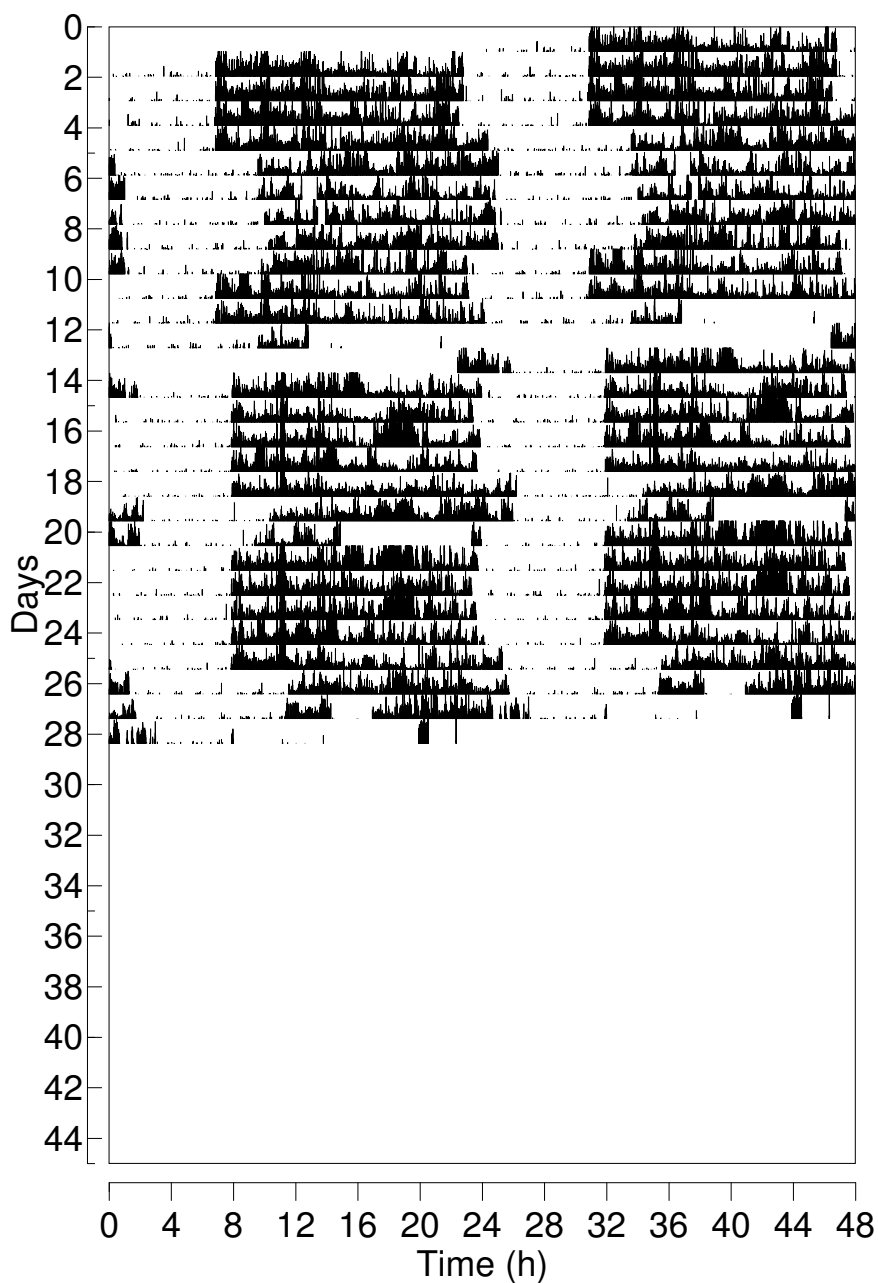


Figura 15 - Representação gráfica dos registros actigráficos (actograma) do sujeito controle.

Tabela 13 - Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice M10 durante os 26 dias de monitoramento do Sujeito Controle. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e M10 = 10 horas do dia de maior movimentação.

DIAS	M10			DIAS	M10		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	3335704	91777	233810	14	3998462	114088	228381
2	4074460	113070	280951	15	2773147	76929	163710
3	4954571	142765	306405	16	466044	140949	221092
4	3830282	108181	242753	17	4451364	131053	239104
5	3851760	110731	234436	18	2786861	71919	175748
6	2367082	67543	139512	19	3418867	95293	203304
7	2569636	72897	156791	20	-	-	-
8	3518589	99624	217906	21	5892265	179336	280270
9	3283581	95944	196723	22	3756098	107297	214073
10	3664027	107482	207737	23	5329881	161265	265712
11	2945057	82310	188849	24	5048444	146420	249923
12	-	-	-	25	3186076	87064	202339
13	-	-	-	26	3406286	94249	210499

Tabela 14 - Registros diários das variáveis PIM, ZCM e TAT e do índice L5 durante os 26 dias de monitoramento do Sujeito Controle. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e M10 = 10 horas do dia de maior movimentação.

DIAS	L5			DIAS	L5		
	PIM	ZCM	TAT		PIM	ZCM	TAT
1	21050	618	1163	14	15605	288	1079
2	32382	943	1858	15	17655	443	1009
3	12049	273	714	16	13114	253	778
4	18561	419	1101	17	6585	105	399
5	33483	817	1934	18	10157	178	632
6	16330	390	1027	19	17425	457	916
7	18158	529	1052	20	-	-	-
8	24946	764	1247	21	12776	322	717
9	13717	311	888	22	19020	538	1048
10	21695	604	1226	23	7353	175	387
11	21280	547	1244	24	7826	173	434
12	-	-	-	25	13461	322	823
13	-	-	-	26	11658	262	676

Tabela 15 - Tabela 15: Registros diários da variável IV durante os 26 dias de monitoramento do Sujeito Controle. Onde, PIM = frequência de ondas acima do limite basal; ZCM = frequência de cruzamentos no limiar zero; TAT = integração digital; e M10 = 10 horas do dia de maior movimentação.

DIAS	IV	DIAS	IV
1	1,149091964	14	1,069057712
2	0,9657957545	15	0,7747754696
3	0,8774837858	16	0,8500609889
4	0,9599545504	17	1,080750172
5	0,614393914	18	0,8362377506
6	1,505597422	19	0,6666463224
7	0,6196043035	20	-
8	0,9047459569	21	0,7314707813
9	0,955626287	22	0,5508180108
10	0,9989407714	23	0,7216036548
11	0,9031529164	24	1,074896094
12	-	25	1,058698089
13	-	26	0,7057529494

4.2. Comparando cada resultado obtido com os sujeitos com TDAH e os resultados obtidos no sujeito controle

4.2.1. Comparação entre os sujeitos com TDAH

A comparação dos dados entre os sujeitos tomou como base os índices L5 (Gráfico 4), M10 (Gráfico 5), VI (Gráfico 6) observados antes e após a introdução da medicação estimulante. Foram calculadas as médias de cada índice e as variações resultantes entre a fase não-medicada e medicada.

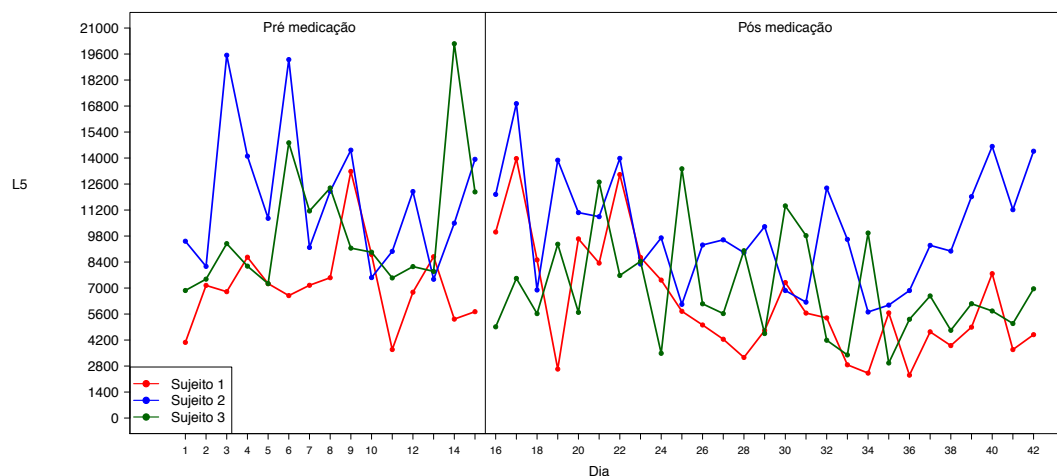


Gráfico 4 - Representação do índice L5 nos três sujeitos antes e depois da introdução da medicação

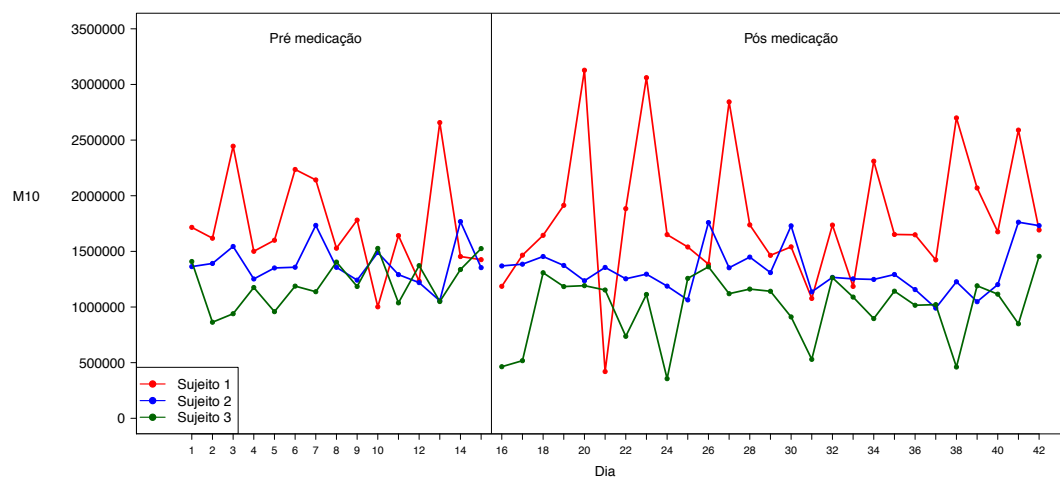


Gráfico 5 - Representação do índice M10 nos três sujeitos antes e depois da introdução da medicação.

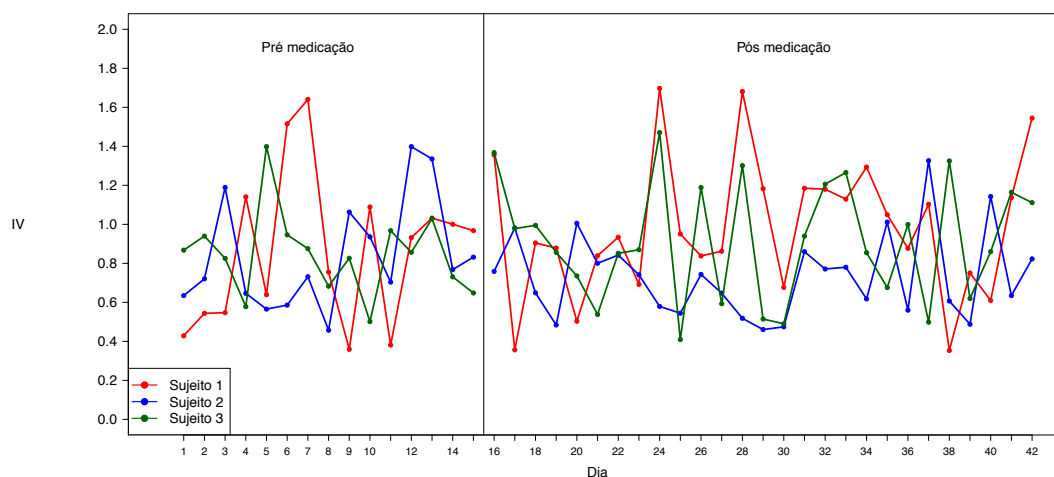


Gráfico 6 - Representação gráfica do índice IV nos três sujeitos antes e depois da introdução da medicação.

Verifica-se nos três gráficos que somente em L5 houve significativa redução da movimentação dos três sujeitos antes e após a medicação. Em M10 e VI, não se observaram significativas mudanças. Quando se colocam os dados em números (Tabela 12), verifica-se uma redução média de 34, 11% da movimentação dos sujeitos quando em menor movimentação diária (L5), enquanto em M10 somente se percebe um a redução de 9,01%.

Tabela 16 - Índices dos registros actigráficos L5 e M10 pré e pós medicação.

	L5* pré	L5*pós	Variação de L5 (depois/antes)	M10**pré	M10**pós	Variação de M10 (depois/antes)
P1	949.46	723.77	76.23%	196326	183402.2	93.42%
P2	714.77	475.69	66.55%	165703.9	141832.2	85.59%
P3	548.15	300.92	54.90%	212848.2	206417.3	96.97%
Média Geral	737.46	5.001.267	65.89%	191626	177219.2	91.99%

*L5 - Soma das 5 horas seguidas de menor atividade

**M10 - Soma das 10 horas seguidas de maior atividade.

P1 = Paciente 1, P2 = Paciente 2, P3 = Paciente 3

Quando cruzamos os dados de índices e variáveis, como L5 com TAT, ZCM e PIM (Gráficos 7, 8, 9) e M10 com TAT, ZCM e PIM (Gráficos 10, 11, 12), verificamos uma redução do grau de movimentação nas curvas dos 3 sujeitos em L5 com qualquer das variáveis após a introdução da medicação.

O mesmo não se vê nos gráficos que envolvem estas variáveis com M10. Nos três gráficos correspondentes (10, 11, 12), houve redução somente no sujeito 3. No sujeito 2, verificou-se uma estabilização e no sujeito 1, ao contrário e, paradoxalmente, aumento da amplitude da movimentação.

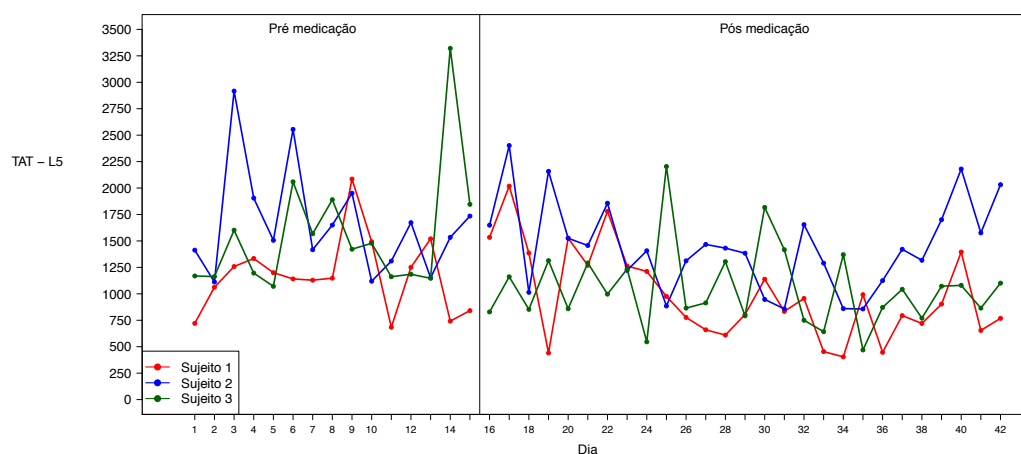


Gráfico 7 - Representação gráfica do cruzamento de dados entre a variável TAT e o índice L5 antes e depois da medicação.

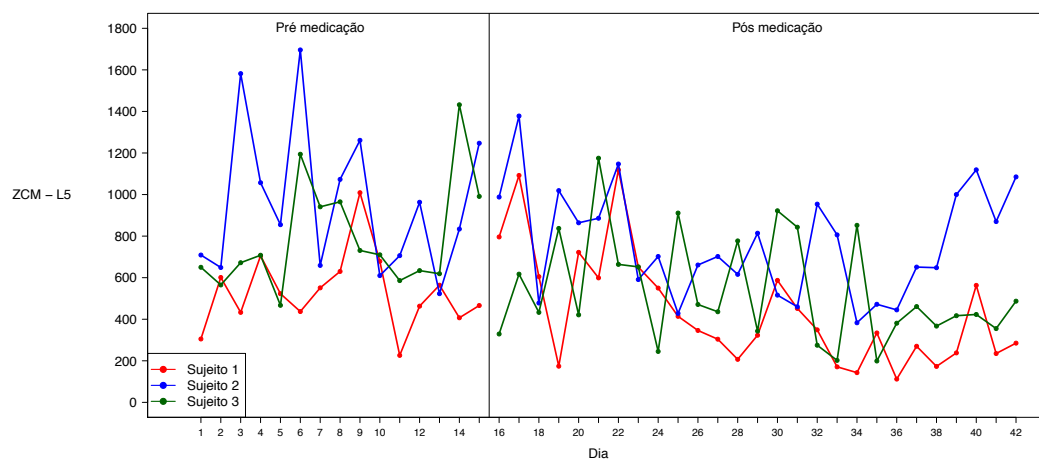


Gráfico 8 - Representação gráfica do cruzamento de dados entre a variável ZCM e o índice L5 antes e depois da medicação.

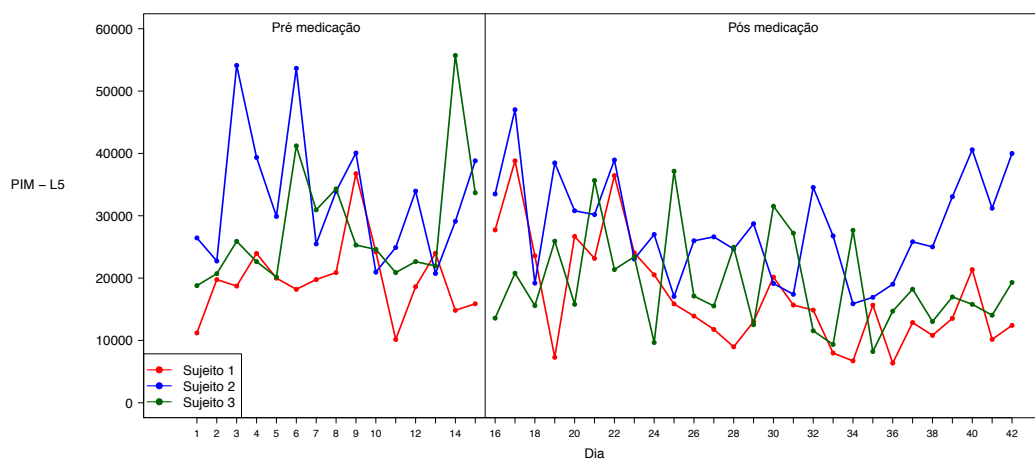


Gráfico 9 - Representação gráfica do cruzamento de dados entre a variável PIM e o índice L5 antes e depois da medicação.

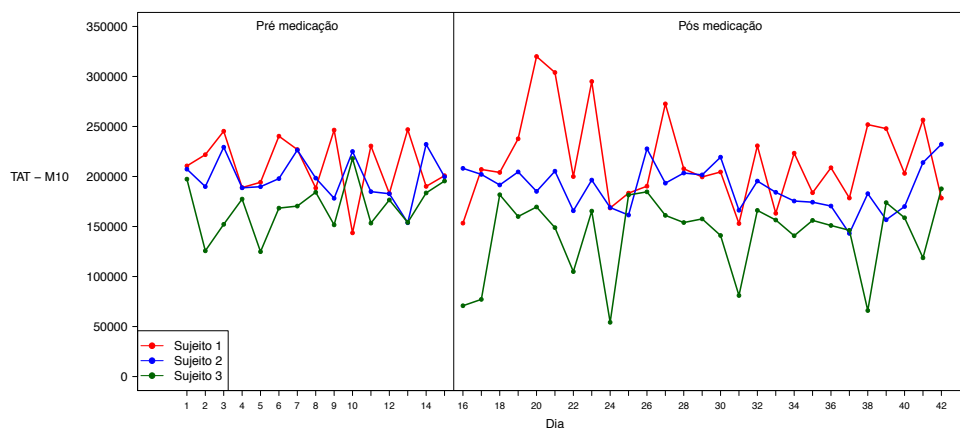


Gráfico 10 - Representação gráfica do cruzamento de dados entre a variável TAT e o índice M10 antes e depois da medicação.

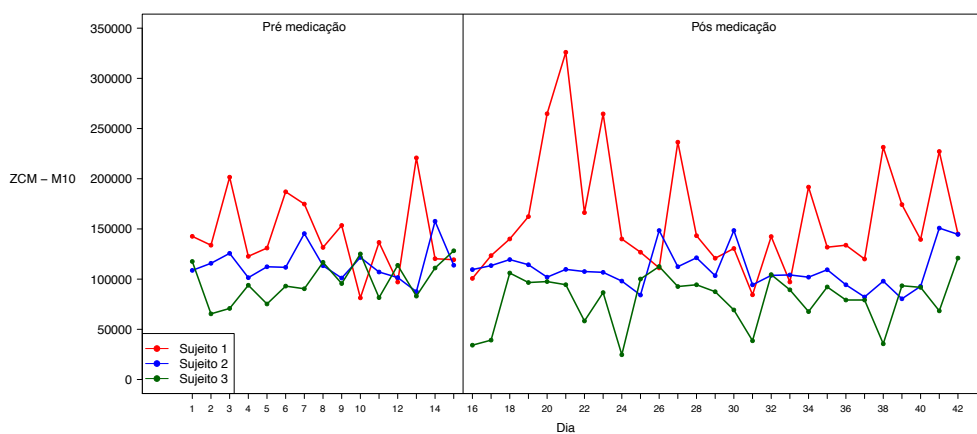


Gráfico 11 - Representação gráfica do cruzamento dados entre a variável ZCM e o índice M10 antes e depois da medicação.

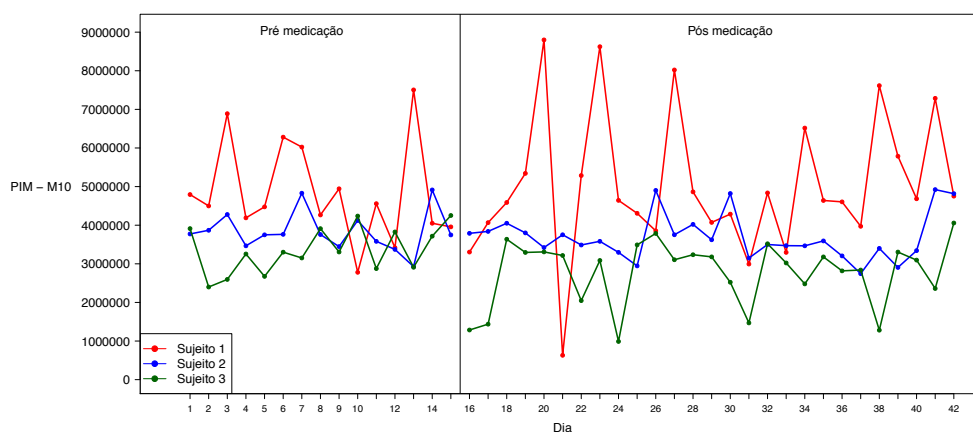


Gráfico 12 - Representação gráfica do cruzamento de dados entre a variável PIM e o índice M10 antes e depois da medicação.

A apresentação dos dados mostram uma significativa redução da movimentação nos três casos quando em maior tempo de repouso ou de movimentação mínima durante as 24 horas (L5) (Tabela 16). As três variáveis que representam formas distintas de averiguar e quantificar movimentos de forma não-paramétrica (TAT = volume de movimentos acima da média ; ZCM = vezes em se cruzam o zero de movimento; e PIM = volume de movimentos acima de zero) se mostraram mais eficazes em representar a evolução do tratamento medicamentoso durante os momentos de menor movimentação nas 24 horas. Somente o sujeito 3 teve redução significativa quando em momentos de maior movimentação durante o dia.

Os dados, quando expressos e demonstrados por gráficos que avaliam a movimentação hora-a-hora nas 24 horas (com curvas pré e pós- medicação), mostram o comportamento da frequência e amplitude do comportamento dos sujeitos com TDAH. Pode-se observar que há, realmente, uma relação entre o que se observou nas variáveis e nos índices e nestes gráficos de hora-a-hora. No sujeito 1, observa-se pouca variação antes e depois da medicação tanto numa forma de representação dos dados quanto nas outras. Nos sujeitos 2 e 3, vê-se nitidamente uma redução e maior controle de movimentos em todos os meios de avaliação exposta nos gráficos.

4.2.2. Comparação entre os sujeitos com TDAH e o controle

Na Tabela 17 são apresentadas as médias e os desvios padrão das variáveis de actigrafia do sujeito controle (dia 1 até dia 26) e dos três sujeitos pré-medicação (dia 1 até dia 15).

Tabela 17 - Comparações das variáveis de actigrafia entre o controle (dia 1 até dia 26) e dos três sujeitos pré-medicação (dia 1 até dia 15); *p-valor da ANOVA; ** Teste de Tukey: para a mesma variável, quando as médias são seguidas pela mesma letra (a) em relação ao controle, não há diferença entre as médias; e se são seguidas por letras diferentes (b,c) em relação ao controle, há diferenças entre as médias

Variáveis	Controle	Sujeito 1	Sujeito 2	Sujeito 3	p-valor*
PIM - M10	3787067.0 (917656.8) a**	3839983.0 (524280.6) ab	3355013.0 (596948.6) a	4841848.0 (1296616.0) b	< 0.01
ZCM - M10	108616.8 (29660.1) a	114988.4 (17591.1) ab	97440.7 (20204.2) a	143599.6 (38108.9) b	< 0.01
TAT - M10	220001.2 (41084.8) a	198936.5 (21925.8) ab	168877.9 (25851.5) b	210529.9 (29826.7) a	< 0.01
PIM - L5	16795.0 (7006.2) a	32942.7 (10650.4) b	27961.3 (9966.9) b	19794.6 (6295.1) a	< 0.01
ZCM - L5	423.0 (220.4) a	961.6 (356.5) c	781.0 (271.6) bc	533.3 (185.8) ab	< 0.01
TAT - L5	971.8 (391.4) a	1663.3 (511.6) c	1551.9 (580.6) bc	1173.9 (363.5) ab	< 0.01
IV	0.89 (0.22)	0.84 (0.29)	0.84 (0.21)	0.86 (0.39)	0.82

Na Tabela 18 são apresentadas as médias e os desvios padrão das variáveis de actigrafia dos três sujeitos antes da medicação (dia 1 até dia 15) e após a medicação (dia 16 até dia 42).

Tabela 18 - Comparações das variáveis de actigrafia dos três sujeitos antes da medicação (dia 1 até dia 15) e após a medicação (dia 16 até dia 42); *p-valor de ANOVA de medidas repetidas com significância se < 0.01.

Variável	Pré medicação	Pós medicação	p-valor*
PIM - M10; média (d.p.)	4012282.0 (1061967.0)	3871202.0 (1478071.0)	0.51
PIM - L5; média (d.p.)	26899.5 (10504.9)	21154.7 (9307.9)	< 0.01
ZCM - M10; média (d.p.)	118676.2 (32566.4)	114501.1 (46171.4)	0.53
ZCM - L5; média (d.p.)	758.6 (326.2)	577.68 (289.49)	< 0.01
TAT - M10; média (d.p.)	192781.4 (31044.5)	181996.0 (47750.9)	0.09
TAT- L5; média (d.p.)	1463.0 (526.7)	1162.2 (450.5)	< 0.01
IV; média (d.p.)	0.84 (0.30)	0.87 (0.31)	0.64

Na Tabela 19 são apresentadas as médias e os desvios padrão das variáveis de actigrafia do sujeito controle (dia 1 até dia 26) e dos três sujeitos pós-medicação (dia 16 até dia 42).

Tabela 19 - Comparações das variáveis de actigrafia entre o controle (dia 1 até dia 26) e dos três sujeitos pós-medicação (dia 16 até dia 42). *p-valor de ANOVA e **Teste de Tukey: para a mesma variável, quando as médias são seguidas pela mesma letra (a) em relação ao controle, não há diferença entre as médias; e se são seguidas por letras diferentes (b, c) em relação ao controle, há diferença entre as médias.

Variáveis	Controle	Sujeito 1	Sujeito 2	Sujeito 3	p-valor*
PIM - M10	3787067.0 (917656.8) a**	3688957.0 (589912.2) a	2779584.0 (841363.0) b	5395405.0 (1911782.8) c	< 0.01
ZCM - M10	108616.8 (29660.0) a	109465.8 (19328.2) a	79812.6 (26030.4) b	162057.8 (59346.1) c	< 0.01
TAT - M10	220001.2 (41084.8) a	188881.2 (22344.1) b	141309.5 (39343.8) c	215797.3 (44876.6) a	< 0.01
PIM - L5	16795.0 (7006.2) a	28020.3 (8345.3) b	18394.1 (7061.8) a	17049.5 (8526.6) a	< 0.01
ZCM - L5	423.1 (220.4) a	766.0 (261.4) b	529.44 (238.32) a	437.5 (270.3) a	< 0.01
TAT - L5	971.8 (391.4) a	1444.0 (422.9) b	1053.1 (374.1) a	989.5 (424.1) a	< 0.01
IV	0.89 (0.22) a	0.74 (0.22) b	0.91 (0.30) a	0.98 (0.35) a	0.01

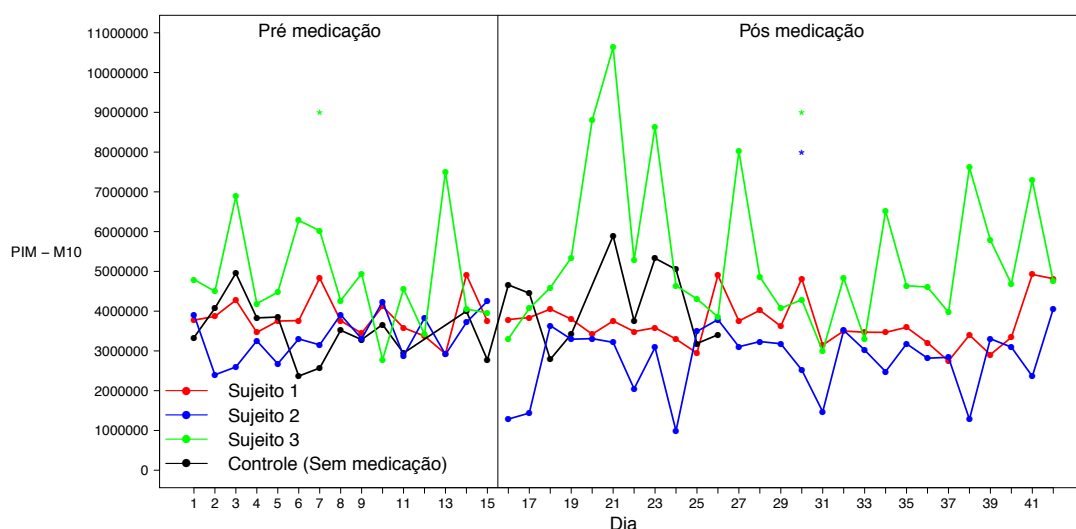


Gráfico 13 - Representação gráfica do cruzamento dos índices PIM e M10 dos sujeitos com TDAH e o controle antes e depois da introdução da medicação. *Na pré-medicação, indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle e no pós-medicação indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle.

Para a variável PIM-M10, verifica-se que no pré-medicação, a média dos dados do sujeito 3 é mais elevada que a média do controle, e não há diferença das médias dos sujeitos 1 e 2 em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, a média dos dados dos sujeitos 2 e 3 é mais elevada do que o controle (Tabela 19).

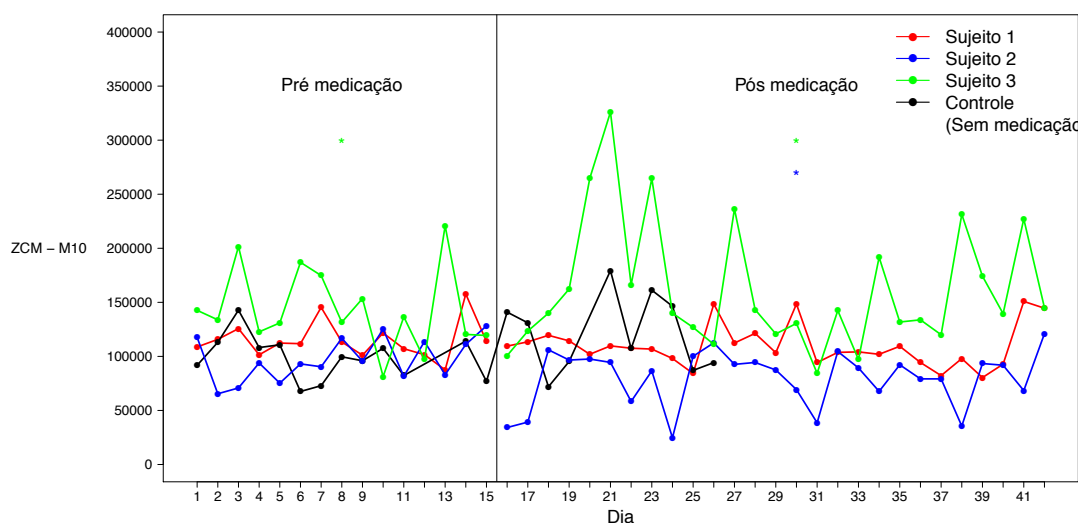


Gráfico 14 - Representação gráfica do cruzamento dos índices ZCM e M10 dos sujeitos com TDAH e o controle. . *Na pré-medicação, indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle e no pós-medicação indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle.

Para a variável ZCM-M10, verifica-se que no pré-medicação, a média dos dados do sujeito 3 é mais elevada que a média do controle, e não há diferença das médias dos sujeitos 1 e 2 em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, a média dos dados dos sujeitos 2 e 3 é mais elevada do que o controle (Tabela 19).

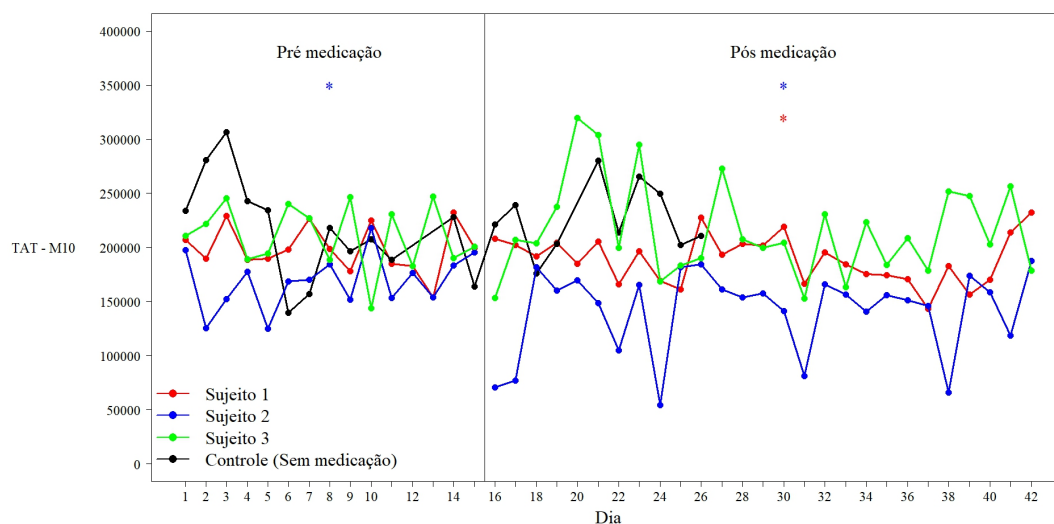


Gráfico 15 - Representação gráfica do cruzamento dos índices TAT e M10 dos sujeitos com TDAH e o controle. *Na pré-medicação, indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle e no pós-medicação indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle.

Para a variável TAT-M10, verifica-se que no pré-medicação, a média dos dados do sujeito 2 é mais elevada que a média do controle, e não há diferença das

médias do sujeito 1 e 3 em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, a média dos dados dos sujeitos 2 e 3 é mais elevada do que o controle (Tabela 19).

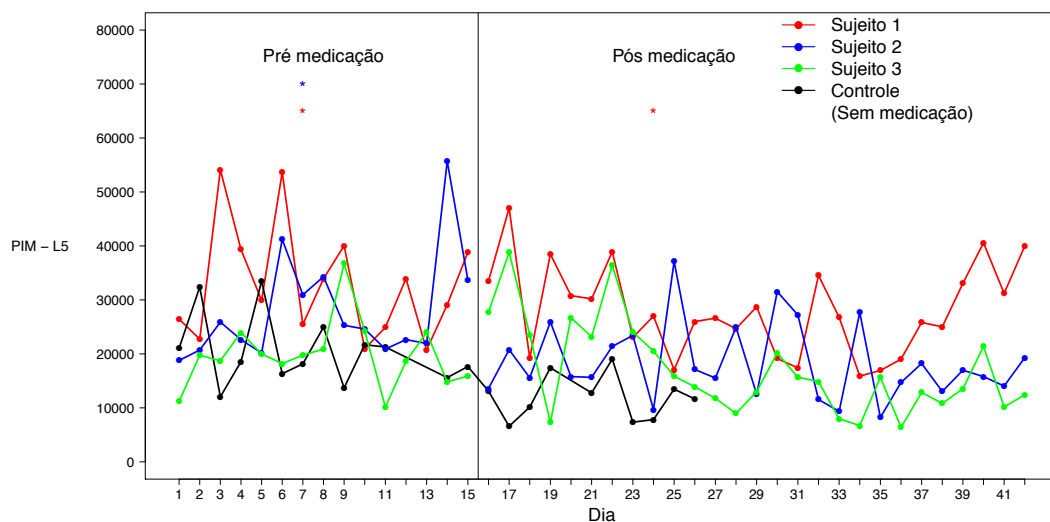


Gráfico 16 - Representação gráfica do cruzamento dos índices PIM e L5 dos sujeitos com TDAH e o controle.
*Na pré-medicação, indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle e no pós-medicação indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle.

Para a variável PIM-L5, verifica-se que no pré-medicação, a média dos dados dos sujeitos 1 e 2 é mais elevada que a média do controle, e não há diferença das médias do sujeito 3 em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, a média dos dados do sujeito 1 é mais elevada do que o controle (Tabela 19).

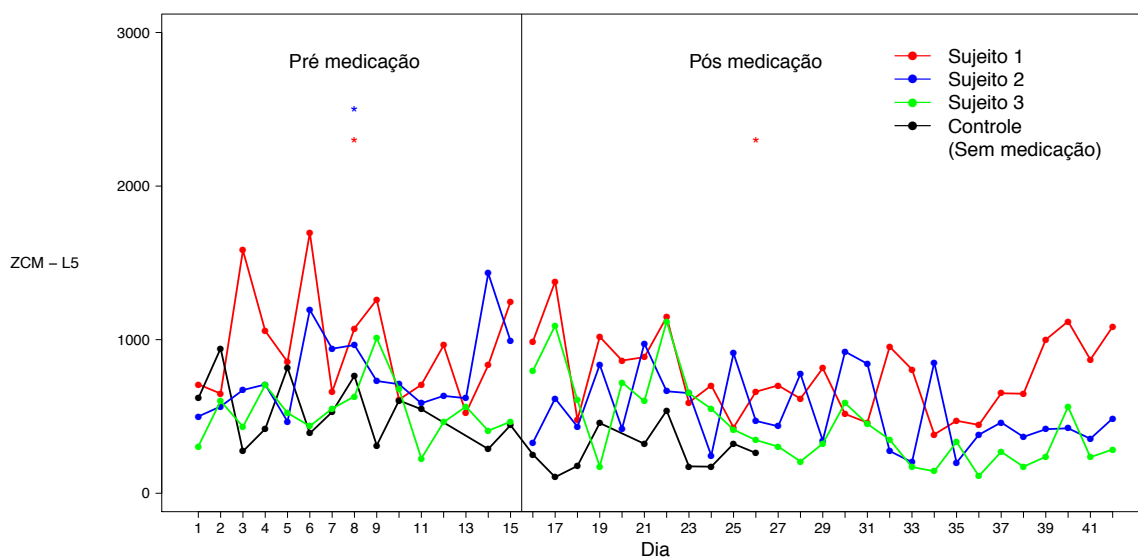


Gráfico 17 - Representação gráfica do cruzamento dos índices ZCM e L5 dos sujeitos com TDAH e o controle.
*Na pré-medicação, indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle e no pós-medicação indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle.

Para a variável ZCM-L5 , verifica-se que no pré-medicação, a média dos dados dos sujeitos 1 e 2 é mais elevada que a média do controle, e não há diferença das médias do sujeito 3 em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, a média dos dados do sujeito 1 é mais elevada do que o controle (Tabela 19).

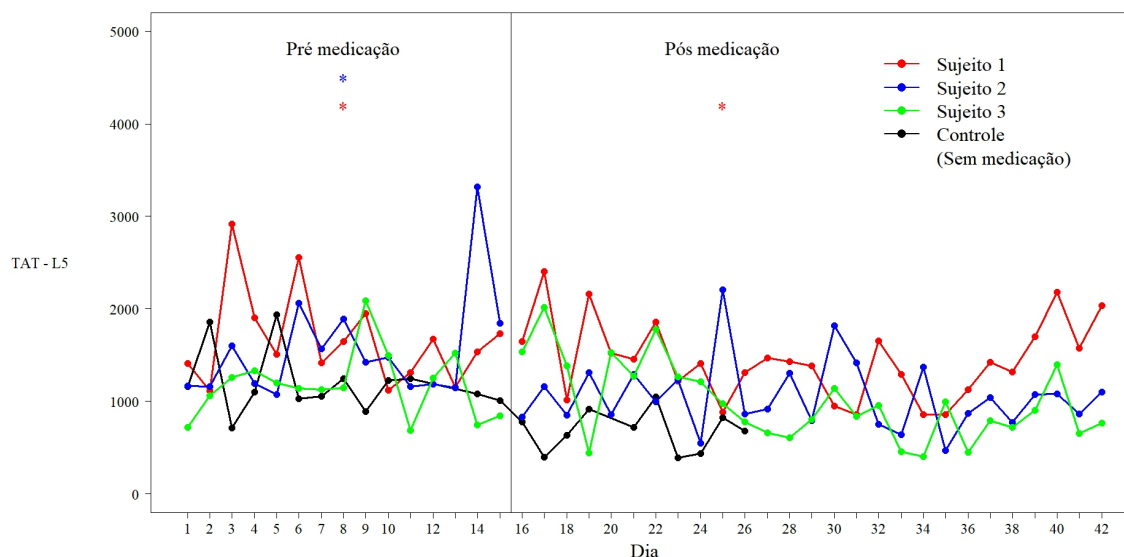


Gráfico 18 - Representação gráfica do cruzamento dos índices TAT e L5 dos sujeitos com TDAH o controle.

*Na pré-medicação, indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle e no pós-medicação indicam que há diferença dos dados de determinado sujeito em relação ao controle.

Para a variável TAT-L5 , verifica-se que no pré-medicação, a média dos dados do sujeito 1 e 2 é mais elevada que a média do controle, e não há diferença das médias do sujeito 3 em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, a média dos dados do sujeito 1 é mais elevada do que o controle (Tabela 19).

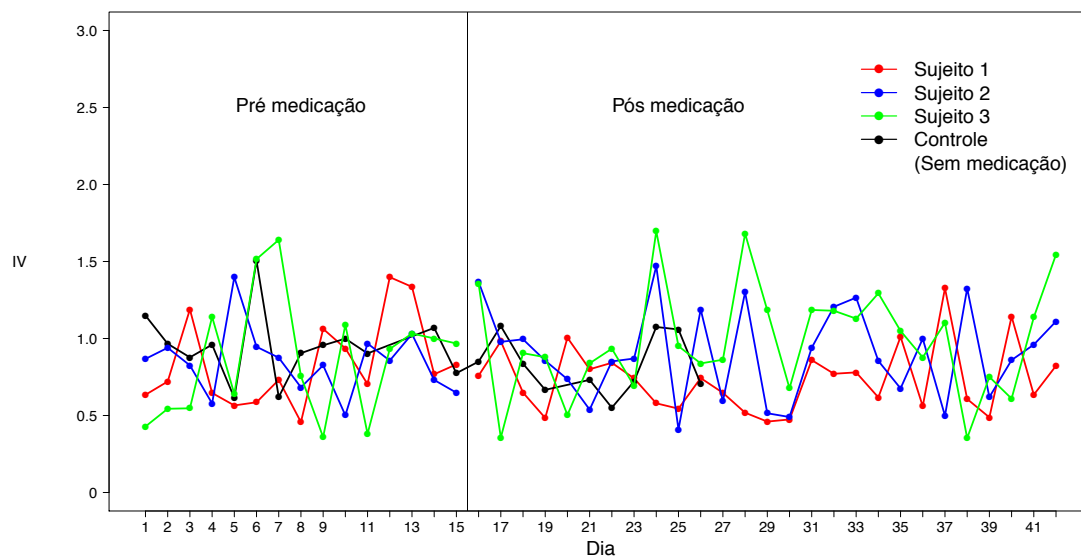


Gráfico 19 - Representação gráfica do cruzamento do índice VI dos sujeitos com TDAH e o controle.

Para o índice VI, não houveram diferenças entre os sujeitos na pré-medicação e não houve diferença nas médias entre eles em relação ao controle (Tabela 17). No pós-medicação, também não se verificou diferença (Tabela 19).

Na comparação das médias pré e pós-medicação, há diferença entre as médias somente nas variáveis (PIM, TAT e ZCM) do índice L5 (Tabela 18). A redução observada em L5 e na associação de L5 com TAT, ZCM e PIM revelam que a ação da medicação foi mais significativa nas horas do dia em que os sujeitos permaneciam em atividades corporais ou motoras reduzidas, ou seja, naquelas em que a manutenção da regularidade de uma postura ou de um tônus em estado de repouso exigiam. Os períodos das 24 horas em que mais se observaram estas reduções foram sob ação da medicação (Gráficos 16, 17 e 18) e mais visíveis nos sujeitos 2 e 3.

Em relação aos resultados de M10 isoladamente e quando cruzado com as variáveis TAT, ZCM e PIM (Gráficos 13, 14, 15), vemos que em ambas as análises, o sujeito 1 apresentou aumento dos índices, o sujeito 2 permaneceu estável e o sujeito 3 apresentou curvas menores e reduzidas quando comparados antes e depois da medicação. Estes resultados revelaram que na intensidade e na regularidade de movimentos nas 24h a medicação produziu pouco ou nenhum efeito.

Infelizmente, a utilização do placebo não foi possível por problemas técnicos e logísticos. A dificuldade em produzi-lo e de, a nível industrial, replicá-lo, impediu sua adoção nesta pesquisa.

5. DISCUSSÃO GERAL

Durante este trabalho, frente aos resultados, o ritmo entre a atividade e o descanso, entre a maior e menor atividade nas 24 horas e entre situações intermediárias entre o sono e a vigília foram os principais eixos de análise do ritmo circadiano da actigrafia.

Dentro do espectro do TDAH, o movimento é, por definição, um dos maiores componentes do quadro clínico e tem sido produto de estudos, pesquisas científicas em direção a intensificar cada vez mais o entendimento deste sintoma e de como suas variáveis podem influenciar quantitativa e qualitativamente a apresentação do transtorno na execução de tarefas, memorização, praxia e nos processos de autoregulação cognitiva e emocional.

Neste estudo, com três sujeitos com TDAH e sujeito controle, procurou-se avaliar a possibilidade de existir perfil do ritmo circadiano, frequência e a amplitude da movimentação em 24 horas, com o propósito de enriquecer a análise por variáveis não-paramétricas deste modelo objetivo de avaliação do movimento.

Durante a pesquisa evidenciou-se que os parâmetros actigráficos conseguiram permanecer em constante registro durante 42 dias. O aparelho teve autonomia sem perda de qualidade, sem interrupções súbitas e tampouco redução de sensibilidade que pudesse comprometer a análise final. Um dos princípios para uma boa avaliação actigráfica é propiciar que o aparelho permaneça de forma ininterrupta acoplado no membro eleito pelo maior número de dias possível pois a regularidade e a constância dos registros aumentam a confiabilidade dos resultados e na pesquisa foi possível manter o aparelho no membro superior das crianças por 45 dias.

Vários estudos tem ainda utilizado a actigrafia por intervalo de tempo bem menor ou de forma intermitente e fragmentada. Kam e cols. (2011), por exemplo, utilizaram o dispositivo em crianças com TDAH somente dentro de ambientes controlados e por 3 horas.⁵³ Numa ampla revisão teórica sobre a metodologia não-paramétrica da actigrafia, Gonçalves e cols. (2015) descreveram sumariamente em revisão de literatura 27 estudos realizados nos últimos 20 anos em sua maioria com adultos e idosos. Nenhum apresentou em sua metodologia de pesquisa a utilização em

crianças por 45 dias e o tempo de manutenção do aparelho faz diferença para avaliações longitudinais.⁴⁹

Independente do tempo de permanência do dispositivo, a confiabilidade e especificidade da metodologia actigráfica, segundo Casaseca-de-la-Higuera e cols. (2012), chega a 87,1% de sensibilidade e 84,38% de especificidade quando cruzados os dados com os critérios diagnósticos do TDAH.⁶⁶ Como modelo de baixo custo e não-invasivo, sua utilização é considerada segura e eficaz para efeitos comparativos de pesquisas tanto em crianças como em adultos.⁶⁷ Neste trabalho, consideraram-se tais aspectos numa pesquisa que, mesmo com pequena amostragem, pudesse revelar com segurança a relação das variáveis e dos índices do método em pacientes pediátricos com TDAH.

Neste sentido, os resultados observados em cada sujeito mostraram correspondência proporcional entre os índices e as variáveis exibida tanto nos gráficos comparativos quanto nas tabelas. Pode-se verificar o pareamento que os gráficos de L5 tiveram com os gráficos de análise hora-a-hora. Não se observaram disparidades. Os resultados foram consonantes com as conclusões da literatura pois os efeitos da medicação nos dados de L5 isoladamente (redução média de 34,11%) e de L5 associados às variáveis TAT, ZCM e PIM foram também de redução nos três sujeitos.⁶⁸

Esta redução foi observada no nível de atividade basal e não na atividade motora em “picos” e “vales” (níveis de amplitude superior e inferior, respectivamente) o que é considerado importante na abordagem clínica do TDAH pois revela maior estabilidade de movimento ou simetria de atividade diurna.⁴⁶ O termo *simetria de atividade diurna* significa que a medicação auxiliou numa maior constância de um mesmo movimento ou de uma postura durante uma atividade conferindo maior autoregulação motora.

O fato de a medicação ter influenciado os resultados de L5 reduzindo-os em todos os sujeitos mas, por outro lado, permanecerem inconclusivos nos índices de M10 pode-se inferir que a medicação age mesmo mais na média da atividade basal do que nos “picos” e nos ritmos estáveis ou instáveis de movimento. Porrino e cols., em 1983, pioneira nas pesquisas envolvendo actigrafia e TDAH, já explicava qual poderia ser o motivo para tal paradoxo ou discrepância de resultados: picos e ritmos de movimento em tarefas que envolvem alto grau de coordenação motora grossa podem não responder a psicoestimulantes pois envolvem grande nível de energia motora e

motivação que inibem a fadiga e o controle inibitório do fármaco.⁶¹ Além disto, é possível que a resposta terapêutica específica e variável a cada indivíduo tenha influenciado este resultado. Pesquisas mostram que 10-15% dos indivíduos com TDAH não respondem ao metilfenidato⁶⁹. Tryon e cols. (2006) demonstraram em estudo com uso de metilfenidato que 7 dos 9 sujeitos pesquisados tiveram redução média de 20-47% da atividade motora mas que dois participantes, paradoxalmente, pioraram sua inquietude em 7% reforçando esta evidência.⁷⁰ Em trabalho publicado por Alderson e cols.(2012) concluíram, ao analisarem crianças e adolescentes com TDAH de 8 a 12 anos, que a actigrafia, ao ser cruzada com testes neuropsicológicos que avaliavam a atenção e o controle inibitório, conseguia ser mais sensível para detectar alterações de ritmo em tarefas ligadas a níveis basais de atenção o que pode explicar os registros de L5⁶⁸. Como este estudo tem poucos participantes, esta possível variabilidade de resposta também pode ter contribuído para os resultados mais contundentes nos parâmetros de L5 em detrimento dos de M10.

Dane e cols. (2000) observaram que actigrafia é mais sensível para perceber oscilações (aumento da hiperatividade) diurnas e, principalmente, vespertinas de ritmo em pacientes com TDAH quando comparado aos controles, o que já havia sido verificado Porrino e cols. (1983).^{52, 61} O estudo mostrou nas análises realizadas por 24h (Gráficos 1, 2, 3) que a medicação reduziu a hiperatividade nos 3 sujeitos no período vespertino conseguindo “controlar” o movimento.

Os dados comparativos entre os sujeitos com TDAH e o controle também mostraram que a actigrafia parece ser mais sensível para avaliar variações do L5 que do M10. Os períodos de maior repouso (por ex., no sono ou durante postura estática para exercer uma determinada tarefa) são mais sensíveis de serem registrados pelo aparelho. Os resultados pós-medicação revelaram que os sujeitos com TDAH passaram a permanecer mais estáveis durante o repouso, comparados aos controle, sugerindo que a medicação contribui para dar maior consolidação postural durante este estado de movimento e aproximando os índices como pode ser evidenciado nos gráficos correspondentes. Alguns estudos actigráficos com crianças e adolescentes com TDAH tem demonstrado que a actigrafia tem maior confiabilidade em avaliar o movimentos durante o repouso o que ajuda explicar resultados similares quando comparada com a polissonografia que é considerada padrão-ouro para estudos sobre o sono⁵⁷. Waldon e cols. (2016) constataram que a actigrafia conseguiu avaliar com maior sensibilidade e

especificidade pacientes com TDAH medicados do que na fase não-medicada corroborando com os nossos resultados, que mostraram maior discrepância de ritmo na fase pré-medicada⁵⁷. Veenman e cols (2017), por outro lado, afirmam que a actigrafia sozinha não seria capaz de revelar resultados pós-medicação sem o auxílio dos relatos clínicos pelos pais e pelos professores, porque os mesmos índices que demonstraram redução, podem não vir acompanhados de impressão clínica positiva na percepção de seus professores e cuidadores⁷¹. Este estudo não incluiu a utilização de relatos de quem convive com as crianças, nem escalas estruturadas de avaliação do TDAH para cruzar com os registros obtidos o que pode ter reduzido a possibilidade de análise mais objetiva destes traçados e poderia ter enriquecido os resultados.

Neste sentido, a eficácia comprovada da medicação no TDAH também pode ajudar a explicar esta dicotomia pré e pós-medicação: o estimulante teria um papel de “controle artificial” dos movimentos o que reduziria a variabilidade clínica entre os indivíduos tratados e favoreceria, portanto, maior estabilidade nos resultados actigráficos. Na literatura, este fenômeno favorece também a simetria de atividade diurna como já citamos acima e podemos verificar neste estudo.^{72, 73, 74}

Por outro lado, quando se estuda os efeitos da medicação somente em M10 (10 horas do dia com maior movimentação) , vemos pelos gráficos que esta também levou a um perfil de movimentação dos sujeitos com TDAH mais próximo do sujeito controle. Os dados obtidos não mostraram redução tão significativa da *amplitude*, mas do *espaçamento* dos registros (ou seja, menos movimentos a cada intervalo de tempo) o que condiz com evidências de que o metilfenidato altera, a médio e longo prazo a movimentação circadiana⁷⁵. Mesmo assim, os resultados poderiam ter sido mais satisfatórios caso se tivesse optado por utilizar doses mais elevadas do fármaco ou permitido que o tempo de manutenção da medicação fosse estendida para além dos trinta dias.

Os resultados de VI também se mostraram similares ao de M10 não demonstrando mudanças significativas quando se comparadas a fase pré e pós-medicação (Gráfico 3). O efeito da fármaco foi insignificante pelos mesmos motivos na comparação entre as curvas actigráficas. Outrossim, a literatura evidencia que o índice VI costuma sofrer alterações somente em pacientes que apresentam distúrbios do ciclo sono-vigília, deficiência intelectual e problemas de coordenação motora. No TDAH, o VI

costuma não demonstrar mudanças significativas.⁴⁹ Mesmo com uma amostragem muito pequena, este estudo também demonstrou resultados similares.

Chama atenção que os índices de VI (variabilidade intradiária) também não demonstraram alteração nos sujeitos com TDAH tanto na comparação entre eles quanto em relação ao controle opondo-se à literatura existente. Ao comparar adultos com TDAH não-tratados com controles, entretanto, Fasmer e cols. (2015) não constataram diferença entre os níveis actigráficos, mas observaram alterações em alguns parâmetros de ritmo circadiano e, especificamente, de VI.⁷⁶ Os resultados sem variação observadas em VI no estudo podem ser explicadas, provavelmente, pelo valor de p o qual pode ter reduzido a sensibilidade do modelo estatístico para perceber oscilações significativas.

Antes da medicação, os sujeitos com TDAH tiveram maior grau de variabilidade nos índices de L5 o que significa que o transtorno desestabiliza os momentos de maior repouso diuturno e noturno como revelado em outros trabalhos.^{68, 69.} Analisando isoladamente os sujeitos com TDAH, a medicação reduziu exclusivamente os parâmetros de L5 indo em direção de maior estabilização da movimentação estática. A literatura demonstra que a medicação psicoestimulante reduz a hiperatividade motora e pode reduzir com maior frequência o tempo e a qualidade de sono/descanso, mas esta pesquisa não foi capaz de revelar estas evidências provavelmente devido a pequena amostragem^{77,78,79.}

Quanto à utilização do metilfenidato LA, ou seja, a apresentação de longa duração, as pesquisas mostram que a posologia normalmente deve ser cumprida com uma tomada diária⁸⁰. No estudo, a medicação foi administrada em 2 tomadas com a intenção de prolongar pelo dia toda sua meia-vida e diminuir a possibilidade de “janelas” terapêuticas, além de permitir a ação farmacológica durante as rotinas escolares. Além disto, como descrito em recente trabalho de Huss e cols. (2017), a otimização da dosagem do metilfenidato de longa duração depende muitas vezes de ajustes periódicos e tempo mais longo de administração, o que não foi possível devido ao tempo de manutenção da medicação na pesquisa o que pode ter influenciado os resultados – especialmente nos índices M10 e VI.⁸¹ Entretanto, os dados actigráficos mostram nos gráficos 1, 2, 3 (hora-a-hora) e nos gráficos comparativos de L5 que o efeito realmente atingiu seu objetivo. Como a pesquisa não utilizou doses de acordo com o perfil ponderal de cada sujeito (mg/Kg/dia) mas de uma mesma dosagem para

todos os sujeitos (20mg / dia) isto também pode ter influenciado os resultados e diminuído os efeitos esperados da medicação no movimento na fase pós-medicação. Portanto, mesmo tomando cuidado com as possíveis “janelas”, a forma de administração da medicação pode ter levado a respostas variáveis quando observados os resultados isoladamente em cada um dos 3 sujeitos com TDAH: nos gráficos, as oscilações significativas aparecem apenas em alguns momentos da monitorização sem que houvesse uma consolidação de resposta nos registros comparativos em relação ao controle.

É importante considerar que as pesquisas atuais tem começado a utilizar a medicação de forma titulada e com método em *cross over* com placebo e estudo em duplo-cego durante o tempo da pesquisa para evitar vieses nos seus efeitos. Neste processo, tem se verificado uma maior confiabilidade nos resultados pois os registros actigráficos modificavam-se quase que imediatamente ao aumento da dose do psicoestimulante quando comparado ao placebo onde nenhuma mudança era observada. Após o *cross over*, os sujeitos que passavam a tomar o fármaco ativo, nos estudos-cego, mostravam as mesmas respostas aos aumentos titulados das doses.⁸²

A pequena amostragem deste estudo se deu por vários motivos: 1) extrema dificuldade em se conseguir o aparelho actigráfico. No Brasil, país ainda em fase incipiente para este tipo de pesquisa, a aquisição de aparelhos móveis de avaliação actigráfica ainda carece de incentivo e de financiamento. Poucas pesquisas em andamento e o alto preço do aparelho restringem ainda sua ampla utilização; 2) várias ocasiões de falhas mecânicas e necessidade frequente de revisões dos aparelhos. Cada aparelho deve ter revisões constantes, o que levou a recorrentes interrupções e ficavam entre 30 a 60 dias em análises diversas o que levava a recorrentes interrupções na pesquisa; 3) restrição no número de aparelhos para a pesquisa e de pessoas para conduzi-la : o levantamento de todos os dados e as visitas em todos domicílios, de cada sujeito, foi realizada por apenas uma pessoa. Cada sujeito morava em cidades diferentes e relativamente distantes exigindo do pesquisador deslocamentos recorrentes para averiguar o uso regular da medicação e para verificar se a manutenção dos dados gerados pelos actígrafos estavam regularmente sendo registrados.

Além da reduzida amostragem observada neste estudo, outras limitações podem ser observadas e devem ser corrigidas com novas pesquisas e inovações, como a padronização da própria metodologia actigráfica. Por ser nova e ainda em fase

incipiente no campo do espectro do TDAH, é considerado um modelo que ainda precisa ser trabalhado para que seja criado sistema padronizado de registro do ritmo de atividade de repouso. É consenso a necessidade de se melhorar as análises de acordo com o desenvolvimento do equipamento de coleta de dados, levando em consideração as instabilidades que podem existir nos pequenos intervalos de registro (movimentos intencionais, tarefas do cotidiano e sujeitos que esquecem de colocar o aparelho, mudanças bruscas e imprevisíveis de rotina) e estabelecer dados normativos para variáveis não paramétricas de acordo com as diferentes idades, sexo e cronotipo, o que permitiria regularmente seu uso clínico e estabilidade técnica necessária para normatização.^{49, 71,72}

Como há ainda existem poucas pesquisas acerca do uso da actigrafia na avaliação objetiva do indivíduos com TDAH não-medicados, não há uma padronização consensual de como proceder no sentido de criar modelo para novos estudos. Ainda se desconhece os padrões actigráficos que possuem maior identidade com o TDAH, os correspondentes em idade e sexo e como a medicação influenciaria estes padrões apesar de evidências de que o transtorno leva a aumento médio da movimentação em 24 horas.^{17,80} Todos estes fatores devem ser considerados. Neste estudo, privilegiou-se comparar os sujeitos *com eles mesmos* em dois momentos optando por um modelo de pesquisa que pudesse reduzir as limitações supracitadas, mas também permanecer dentro dos parâmetros práticos de utilização da actigrafia com nível de evidência com pequena amostragem com longo tempo de monitorização (no caso 4D, vide Anexo 2).

A presente pesquisa não se debruçou especificamente sobre o sono dos sujeitos avaliados mas ela também serviu para mostrar que a redução de L5 e dos traços mais estáveis observados em cada actômero na fase noturna dos registros de cada um dos sujeitos sugere que houve alguma influência na estabilidade do sono de todos apesar de não ter sido utilizadas escalas de avaliação do sono. A pesquisa poderia ter incluído em sua metodologia a avaliação do sono com uso concomitante e controlado de escalas específicas para sua avaliação. Como este estudo não envolveu aspectos relacionados ao sono, esta observação tem pouca relevância neste trabalho.

Originalmente utilizado para avaliação do sono, a actigrafia, recentemente, tem sido aplicada em pesquisas nos transtornos comportamentais com o intuito de analisar o que acontece no ciclo cicardiano e no padrão de resposta a determinados

tratamentos⁸⁰. Este estudo é pioneiro no Brasil no que tange envolver a avaliação actigráfica de pessoas com TDAH assim como em pesquisa com intervenção medicamentosa em pacientes com TDAH o que trouxe grandes desafios.

Os estudos actigráficos estão, recentemente, em fase de um melhor esclarecimento de que metodologia aplicar para verificar de forma segura e controlada dados objetivos relacionados aos aspectos comportamentais do TDAH.⁷³ Este trabalho pode servir como uma proposta para embasar novas pesquisas multicêntricas com amostras populacionais maiores e contribuir para seu desenvolvimento científico.

6. CONCLUSÃO

- A pesquisa conseguiu o feito de manter em crianças em idade escolar o aparelho actigráfico por 45 dias;
- Os dados foram efetivamente registrados e a ritmicidade cicardiana do movimento adequadamente descrita;
- Os registros mostraram que a medicação diminuiu de forma significativa a inquietude dos três sujeitos com TDAH nas 5 horas de menor movimentação do dia comparado ao controle e, nos três casos, a movimentação diária se aproximou do padrão de ritmo do sujeito controle. Noutros parâmetros, o efeito da medicação foi insignificante;
- A pequena amostragem impede que este estudo conclua se a medicação, por esta metodologia, mostrou-se eficaz para melhora clínica dos sujeitos com TDAH mas, em contrapartida, pode contribuir para pesquisas posteriores como modelo metodológico envolvendo maior número de pessoas e cruzando-os com questionários e/ou escalas de avaliação clínica.

7. REFERÊNCIAS

1. Rohde LA, Mattos P. Princípios e Práticas em TDAH. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
2. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of Attention – Deficit/ Hyperactivity Disorder: The Search of Endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2003; 3:617-28.
3. Sobanski E, Banaschewski T, Sergeant JA, Faraone S. Emotional Lability in Children and Adolescents with ADHD: Clinical Correlates and Familial Prevalences. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51:915-23.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
6. Warnke A, Rieder C. ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder: an illustrated historical overview. ADHD World Federation; 2013.
7. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *J Child Psychol Psychiatry* 1902;14(3):209-12.
8. Stryker S. Encephalitis lethargica – The behaviour residuals. *Training School Bulletin* 1925;22:152-7.
9. Laufer MW, Denhoff E, Solomons, G. Hyperactive Impulse Disorder in Children's Behaviour Problems. *Psychosomatic Medicine* 1957;19:38-49.
10. Chess S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *New York State Journal of Medicine* 1960;60:2379-85.
11. Douglas VI. Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Canad J Behav Sci* 1972;4:259-82.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II. 3th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1968.

13. Kielsing R, Rohde LA. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. *Curr Top Behav Neurosci* 2012;9:1-16.
14. Polanczyk G, Rodhe LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Cur Opin Psychiatry* 2007 Jul;20(4):386-92.
15. Brites C, Sergeant JA. Transtornos do Déficit de Atenção e Hiperatividade e os Transtornos de Aprendizagem à Luz do Modelo Cognitivo-Energético. In: Ciasca SM , Rodrigues SD, Salgado-Azoni CA, Lima RF. *Transtornos de Aprendizagem: Neurociência e interdisciplinaridade*. Ribeirão Preto: Book Toy ; 2015.
16. Mattingly GW, Wilson J, Rostain AL. A clinician's guide to ADHD treatment options. *Postgrad Med* 2017 Sep; 129(7): 657- 666.
17. Huss M, Duhan P, Gandhi P, Chen CW, Spannhuth C, Kumar V. Methylphenidate dose optimization for ADHD treatment: review of safety, efficacy, and clinical. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13:1741-51.
18. Hayman V and Fernandez TV. Genetic Insights Into ADHD Biology. *Front. Psychiatry* 2018; 9:251-8.
19. Li Z, Chang S, Zhang L, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Research* 2014;291:10–24
20. Kievet JF, Van Elburg RM, Lafeber HN, Oosterlain J. Attention problems of very preterm children compared to age-matched term controls at school age. *The Journal of Pediatrics* 2012;161:824-9.
21. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Preterm Birth and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Schoolchildren. *Pediatrics* 2011;127:858-65.
22. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-83.
23. Castellanos FX, Acosta MT. The neuroanatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2004;38:131-6.

24. Silk TJ, Beare R, Malpas C, Adamson C, Vilgis V, Vance A, et al. Cortical morphometry in attention deficit/ hyperactivity disorder: Contribution of thickness and surface area to volume. *Cortex* 2016;82:1-10.
25. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 2005;17(3):785-806.
26. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Telang F, Solanto MV, Fowler JS, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 2008;64:932-40.
27. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, et al. Methylphenidate-Elicited Dopamine increases in Ventral Striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with ADHD. *The Journal of Neuroscience* 2012;32(3):841-9.
28. Sonuga-Barke EJ. Causal models of ADHD : from common simple deficits to multiple development pathways. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1231-8
29. Barkley RA. Behavioural inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121(1):65-94.
30. Sergeant JA, Oosterlaan J, van der Meere JJ. Information processing and energetic factors in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Quay HC, Hogan A, editors. *Handbook of disruptive behavior disorders*. New York: Plenum Press; 1999.
31. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on ADHD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2010;25:183-213.
32. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention Deficit Hyperactive Disorder. In: Andersen SL, Pine DS. *The Neurobiology of Childhood*. New York: Springer; 2017.
33. Cardinal RN, Pennicot DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 2001;292(5526):2499-501.

34. Phelan TW. TDA/TDAH : Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. São Paulo: M.Books; 2005.
35. Van der Kolk A, Agthoven M, Buitelaar JK , Hakkaart-van Roijen L. A Systematic Review of Literatures on Factors Associated with Educational and Academic Performance in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Creative Education* 2015;6:164-80
36. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19649-54
37. Rohde LA, Halpern R. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: atualização. *J Ped* 2004;80(suppl 2):S61-70.
38. Svedlund NE, Norring C, Ginsberg Y, von Hausswolff-Juhlin Y. Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among adult eating disorder patients. *BMC Psychiatry* 2017; 17:19-27.
39. Coghill D, Hodgkins P. Health-related quality of life of children with attention-deficit/ hyperactivity disorder versus children with diabetes and healthy controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25:261–271.
40. Reinhardt MC, Reinhardt CA. Attention deficit-hyperactivity disorder, comorbidities, and risk situations. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:124–30.
41. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):275-89.
42. Coogan AN, Baird AL, Popa-Wagner A, Thome J. Circadian rhythms and ADHD: the what, the when and the why. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2016;64:74-81
43. MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1073-86.

44. Haynes V, Lopez-Romero P, Anand E. Attention-deficit/hyperactivity disorder Under Treatment Outcomes Research (AUTOR): a European observational study in pediatric subjects. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2015;7:295-311.
45. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
46. De Crescenzo F, Armando M, Mazzone L, Ciliberto L, Sciannamea M, Figueroa C, et al. The use of actigraphy in the monitoring of methylphenidate versus placebo in ADHD: a meta-analysis. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2014;6:4958.
47. Van Someren EJW, Kessler A, Mirmirian M, Swaab DF. Indirect bright light improves Circadian Rest-Activity Rhythm disturbances in Demented Patients. *Biological Psychiatry* 1997;41:955-63.
48. Van Someren EJW, Hagebeuk EEO, Lijzenga C, Scheltens P, De Rooji SEJA, Jonker C, et al. Circadian Rest-Activity Rhythm disturbances in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry* 1996;40:259-70.
49. Gonçalves BSB, Adamowicz T, Louzada FM, Moreno CR, Araújo JF. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Medicine Reviews* 2015;20:84-91.
50. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollack CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *American Academy of Sleep Medicine (Sleep)* 2003;26(3):342-92.
51. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, Carden KA. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(7):1209-1230.
52. Dane AV, Schachar RJ, Tannock R. Does Actigraphy Differentiate ADHD Subtypes in a Clinical Research Setting? *JAACAP* 2000;39 (6):752-60.

53. Kam, HJ, Shin YM, Cho SH, Kim SY, Kim KW, Park RW. Development of a decision support model for screening attention-deficit hyperactivity disorder with actigraph-based measurements of classroom activity. *Appl Clin Inf* 2010;1:377-393.
54. Martin-Martínez D, Casaseca-de-la-Higuera P, Alberola-López S, Andrés de-Llano J, López-Vilallobos JA, Ardura-Fernández J, et al. Nonlinear analysis of actigraphic signals for the assessment of the attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Medical Engineering & Physics* 2012;34(9):1317-29.
55. Lunsford-Avery JR, Kristal AD, Kollins SH. Sleep disturbances in adolescents with ADHD: A systematic review and framework for future research. *Clin Psychol Rev* 2016;50:159-74.
56. Melegari MG, Vittori E, Mallia L, Devoto A, Lucidi F, Ferri R, et al. Actigraphic Sleep Pattern of Preschoolers With ADHD. *J Atten Disord*. No prelo 2016.
57. Waldon J, Begum E, Gendron M, Rusak B, Andreou P, Rajda M, et al. Concordance of actigraphy with polysomnography in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res* 2016;25(5)524-33.
58. Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003 May;26(3):337-41.
59. Faedda GL, Ohashi K, Hernandez M, McGreenery CE, Grant MC, Baroni A, et al. Actigraph measures discriminate pediatric bipolar disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder and typically developing controls. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57(6):706-16.
60. Boonstra AM, Kooij SJJ, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Someren EJWV. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* 2007;30(4):433-40.
61. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D, Sceery W, Ismond DR, Bunney Jr. WE. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys – comparison with normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:681-7.

62. Hudec KL, Alderson RM, Patros CH, Lea SE, Tarle SJ, Kasper LJ. Hyperactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The role of executive and non-executive functions. *Res Dev Disabil* 2015 Oct-Nov;45-46:103-109.
63. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna (Austria): URL; 2016.
64. Conagin A, Barbin D, Demétrio CGB. Modifications for the Tukey Test procedure and evaluation of the power and efficiency of multiple comparison procedures. *Sci Agric. (Piracicaba, Braz.)* 2008;65(4):428-32.
65. Faraway J. *Practical Regression and ANOVA in R*; 2002.
66. Casaseca-de-la-Higuera P, Martin-Martinez D, Alberola-Lopez S, Andres-de-Lano JM. Automatic diagnosis of ADHD based on multichannel nonlinear analysis of actimetry registers. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2012*;4204-7.
67. Murillo LG, Cortese S, Anderson D, Di Martino A, Castellanos FX. Locomotor activity measures in the diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Meta-analyses and new findings. *J Neurosci Methods* 2015; 252:14-26.
68. Alderson RM, Rapport MD, Kasper LJ, Sarver DE, Kofler MJ. Hyperactivity in boys with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The association between deficient behavioral inhibition, attentional processes, and objectively measured activity. *Child Neuropsychology* 2012; 18 (5), 487-505.
69. Andrade ER, Scheuer C. Análise da Eficácia do Metilfenidato usando a Versão Abreviada do Questionário de Conners em TDAH. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(1):81-5.
70. Tryon WW, Tryon GS, Kaslauskas T, Gruen W, Swanson JM. Reducing Hyperactivity with a Feedback Actigraph: Initial Findings. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 2006;11(4):607-17.
71. Veenman B, Luman M and Oosterlaan J. Further Insight into the Effectiveness of a Behavioral Teacher Program Targeting ADHD Symptoms Using Actigraphy,

- Classroom Observations and Peer Ratings. *Front Psychol* 2017;8:1157. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01157
72. Kang JI, Park CI, Sohn SY, Kim HW, Namkoong K, Kim SJ. Circadian preference and trait impulsivity, sensation-seeking and response inhibition in healthy young adults. *Chronobiol. Int* 2015;32:235-41.
 73. Kumar V. Biological, time-keeping, clocks, rhythms and behaviours. Nova Delhi: Springer (India); 2017.
 74. Faedda GL, Ohashi K, Hernandez M, McGreenery CE, Grant MC, Baroni A, et al. Actigraph measures discriminate pediatric bipolar disorder from ADHD and typically developing controls. *J Child Psychol Psychiatry* 2016; 57:706-16.
 75. Ottoni GL, Antonioli E, Lara DR, 2012. Circadian preference is associated with emotional and affective temperaments. *Chronobiol Int* 2012;29:786-93.
 76. Fasmer OB, Mjeldheim K, Forland W, Hansen AL, Dilsaver S, Oedegaard KJ, Berle JO. Motor Activity in Adult Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation* 2015;12(4):474-82.
 77. Antle MC, van Diepen HC, Deboer T, Pedram P, Pereira RR, Meijer JH. Methylphenidate modifies the motion of the circadian clock. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2446-55.
 78. Algham MF, Yang PB, Wilcox VT, BKD, Swann AC, Dafny N. Prolonged methylphenidate treatment alters the behavioral diurnal activity pattern of adult male Sprague–Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92:93-9.
 79. Baird AL, Coogan AN, Siddiqui A, Donev RM, Thome J. Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Mol. Psychiatry* 2012;17:988-95.
 80. Haertling F, Mueller B, Bilke-Hentsch O. Effectiveness and safety of a long-acting, once-daily, two-phase release formulation of methylphenidate (Ritalina LA) in school children under daily practice conditions. *ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder* 2015;7:157-64.

81. Huss M, Duhan P, Gandhi P, Chen CW, Spannhuth C, Kumar V. Methylphenidate dose optimization for ADHD treatment: review of safety, efficacy, and clinical necessity . Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017;13 1741–1751.
82. De Crescenzo F, Licchelli S, Ciabattini M, Menghini D, Armando M, Alfieri P et al. The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD: A meta-analysis. Sleep Medicine Reviews 2016;26:9-20.

8. APÊNDICES

Apêndice 1: TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa

Nome do(s) responsável(is)

Número do CAAE: (inserir após aprovação pelo CEP)

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Esclarecer, em linguagem clara, a justificativa e os objetivos do estudo.

Para pesquisas na área de genética humana (resolução 340/04 CNS/MS), o TCLE deverá explicitar os exames e testes que serão realizados, com indicação dos genes/segmentos do DNA ou do RNA ou produtos gênicos que serão estudados e sua relação com eventual condição do sujeito da pesquisa (artigo V.1 “a”).

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: esclarecer, em linguagem clara, quais os procedimentos que serão realizados com os participantes, por exemplo: preenchimento de questionário, coleta de sangue, outros tipos de exames/intervenções, gravação de entrevista em áudio ou vídeo, teste de medicamento ou novo procedimento etc.

Observações:

- Detalhar frequência, duração, necessidade de deslocamento para o local do estudo e outros aspectos relevantes.
- Informar sobre a possibilidade de inclusão em grupo experimental ou controle, se aplicável.
- No caso de coleta de sangue ou outro tipo de material, fornecer uma estimativa da frequência e quantidade a ser colhida.
- No caso de questionários e entrevistas, fornecer uma estimativa do tempo necessário para as respostas.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se (informar critérios de exclusão como, por exemplo, condições médicas que tragam riscos adicionais, alergias alimentares ou às substâncias administradas, impossibilidade de seguir as orientações do pesquisador etc.)

Esclarecer, em linguagem clara, quais os desconfortos e riscos que podem ocorrer com o sujeito de pesquisa. Informar sobre as providências e cautelas adotadas para minimizar esses desconfortos e riscos.

Benefícios:

Esclarecer, em linguagem clara, quais os benefícios (vantagens) para os sujeitos de pesquisa, sejam elas diretas aos participantes ou coletivas em termos de conhecimento, retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa.

Acompanhamento e assistência:

Esclarecer, em linguagem clara, qual a forma de acompanhamento e assistência que será dada aos participantes, incluindo o eventual acompanhamento após o encerramento ou interrupção da pesquisa. Esclarecer que medidas serão dadas aos participantes caso sejam detectadas situações que indiquem a necessidade de uma intervenção (médica, pedagógica, nutricional, fisioterápica, fonoaudiológica ou outra).

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Comentário: No caso de pesquisas na área médica, informar se os resultados do estudo (mesmo que retrospectivo) poderão fazer parte do prontuário médico.

Ressarcimento:

Esclarecer, em linguagem clara, se haverá ressarcimento de despesas (por exemplo, transporte, alimentação, diárias etc.), qual o valor e de que modo será feito. Considerar se o estudo será feito durante a rotina do participante, como consulta médica no hospital ou durante horário de trabalho ou de estudo.

Métodos alternativos:

Para pesquisas que utilizam métodos experimentais na área biomédica:

- explicitar, quando pertinente, os métodos terapêuticos alternativos existentes;
- esclarecer, quando pertinente, sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade;
- não exigir do participante da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.

Aconselhamento genético:

Para projetos na área de genética humana (resolução 340/04 CNS/MS):

- oferecer a opção dos participantes serem informados ou não sobre resultados de seus exames;
- esclarecer se haverá proposta de aconselhamento genético (incluindo nomes e contatos dos profissionais responsáveis, tipo de abordagens de acordo com situações esperadas, consequências para os sujeitos e condutas previstas);

Armazenamento de material:

No caso de armazenamento de material biológico (resolução 441/2011 CNS/MS):

- justificar a necessidade e oportunidade para utilização futura;
- declarar que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
- detalhar o consentimento do sujeito da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano. Nesse caso, sugerimos a seguinte estrutura:

() concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, dispensando meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: (detalhar).

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____. (pedir para o participante indicar o nome de uma pessoa a ser contatada).

Para pesquisas conduzidas no exterior ou com cooperação estrangeira:

Assegurar os compromissos e as vantagens, para os participantes das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização. Nestes casos deve ser identificado o pesquisador e a instituição nacional, responsáveis pela pesquisa no Brasil. Os estudos patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira, quando aplicável e, ainda, no caso do desenvolvimento de novas drogas, se comprovada sua segurança e eficácia, é obrigatório seu registro no Brasil (resolução 466/2012 CNS/MS, artigo III.2 letra “p”).

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com nome, endereço profissional, contato telefônico ou outra forma de contato com o(s) pesquisador(es).

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do responsável)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Apêndice 2: Termo de Assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS REGISTROS ACTIGRÁFICOS E OS ASPECTOS COGNITIVOS E EMOCIONAIS NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)”**. Seus pais permitiram que você participe. Queremos saber se a inquietude, a hiperatividade e a impulsividade levam as crianças e os adolescentes a terem maiores problemas de aprendizagem e de comportamento na vida social. As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 07 a 12 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita na UNICAMP e na Escola, onde as crianças usarão um relógio que registra os movimentos durante o dia e à noite. Para isso, além deste relógio, serão usados questionários e medicação para verificar como se comportará sua atenção e sua agitação. O uso de todos estes materiais são seguros mas é possível ocorrer alguns efeitos colaterais com o uso da medicação, como perda do apetite, boca seca e dor de cabeça. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones 43 91281618, do pesquisador Clay Brites, e 19 997731882, Dra. Sylvia Ciasca.

Mas há coisas boas que podem acontecer como a pesquisa servir como um exemplo de que pessoas com TDAH precisam de tratamento e com isto uma qualidade de vida melhor.

Se você morar longe da UNICAMP, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para também acompanhar a pesquisa.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Quando terminarmos a pesquisa você ficará sabendo dos resultados e poderá saber como ela pode te ajudar. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar ou a pesquisadora Sylvia Ciasca. Eu escrevi os telefones na parte de cima desse texto.

Eu, _____ aceito participar da pesquisa **“ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS REGISTROS ACTIGRÁFICOS E OS ASPECTOS COGNITIVOS E EMOCIONAIS NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)”**, que tem o objetivo de saber se a inquietude, a hiperatividade e a impulsividade levam as crianças e os adolescentes a terem maiores problemas de aprendizagem e de comportamento na vida social. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Brasília, 01 de fevereiro de 2018.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Apêndice 3: Artigo Publicado - *Comparison between Actigraphic Records, the Evaluation of Behavior and Attention, and the Use of Psychostimulants in ADHD Patients: A Pilot Study* e permissão da Revista Psychology



Psychology, 2017, 8, 1976-1987
<http://www.scirp.org/journal/psych>
 ISSN Online: 2152-7199
 ISSN Print: 2152-7180

Comparison between Actigraphic Records, the Evaluation of Behavior and Attention, and the Use of Psychostimulants in ADHD Patients: A Pilot Study

Clay Brites¹, Talita Meneses de Almeida¹, Bruno S. B. Gonçalves², Gabriela M. Zuculo³, Luciana Pinato³, Cristiane Bolfer⁴, Sylvia M. Ciasca¹

¹Department of Neurology, Laboratory of Learning Difficulties and Disabilities and Attention Disorders (DISAPRE-UNICAMP), Campinas, Brazil

²Department of School of Arts, Sciences and Humanity, São Paulo University (USP), São Paulo, Brazil

³Department of Speech Therapy, Paulista State University (UNESP), Marília, Brazil

⁴Department of Neurology, São Paulo University (USP), São Paulo, Brazil

Email: claybrites@gmail.com

How to cite this paper: Brites, C., de Almeida, T. M., Gonçalves, B. S. B., Zuculo, G. M., Pinato, L., Bolfer, C., & Ciasca, S. M. (2017). Comparison between Actigraphic Records, the Evaluation of Behavior and Attention, and the Use of Psychostimulants in ADHD Patients: A Pilot Study. *Psychology*, 8, 1976-1987.

<https://doi.org/10.4236/psych.2017.812126>

Received: September 9, 2017

Accepted: October 16, 2017

Published: October 19, 2017

Copyright © 2017 by authors and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) leads to cognitive problems in childhood and adolescence, and due to its associated hyperkinesias, it may also result in behavioral problems, which can lead to negative impressions amongst one's peers. **Objective:** To assess the impact of hyperkinesia reduction on the attention and behavior profiles of three children with the combined type of ADHD following an intervention featuring psychoactive medication. **Methods:** This pilot study was conducted at the Laboratory of Learning Difficulties and Disabilities and Attention Disorders (DISAPRE-UNICAMP). Objective data (including mean values of amplitude and frequency of movement over 24 hours) were obtained using an actigraph (a clock-like device), a behavioral assessment scale (the Child Behavior Checklist [CBCL]), and the Strength and Weakness and ADHD Symptoms Normal Behavior (SWAN) rating scale (which was administered by clinicians and school staff members); these were cross-referenced to compare the children's performance before and after the use of psychoactive medication. The treatment was introduced after 15 days and maintained thereafter for 30 days, and the results were statistically analyzed by means of actigraphic variables (L5 and M10) and by student's *t*-test ($P < 0.05$). **Results:** There was a simultaneous reduction in the actigraphic index, the attention deficit scores of hyperactivity for both the CBCL and SWAN, and the somatic disorder symptom scores of the CBCL. These results were statistically significant when ex-

amining the pre- and post-medication data for each individual in the sample.

Conclusion: The reduction in hyperkinesias in the three patients with ADHD resulted in improvements in inattention, somatic symptoms, and emotional symptoms.

Keywords

ADHD, SWAN Rating Scale, Actigraphy, CBCL

1. Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobiological development disorder that affects, on average, 3% - 6% of children and adolescents. Its prevalence rate is about 5.29% and it is the most common neurobehavioral disorder in this age group and one of the most studied neuropsychiatric conditions in recent times (Castellanos & Tannock, 2002; Barkley, 1997; Polanczyk, Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). It is characterized by its chronic nature, and it features a predominantly polygenic etiology, which means that the affected individual shows signs and symptoms of attention deficits, high distractibility, hyperactivity, impulsivity, disorganization, and emotional inadequacy when faced with experiences that require self-regulation within the environment (Sobanski, Banaschewski, Sergeant, & Faraone, 2010). The diagnosis is clinical in nature and based on the criteria set forth in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV); these criteria were recently updated in the DSM-5 (American Psychiatric Association, 1994; American Psychiatric Association, 2013).

These patients tend to experience adjustment difficulties when confronted with emotional conflicts; they do not tolerate rules, routines, repetition, or sudden changes in priorities, and they leave monotonous activities or responsibilities until the last minute. They avoid allocating mental effort to less pleasurable activities or to those without immediate reward, and these individuals often provoke discomfort among their peers by not assuming coherent positions exhibiting empathy impairments or by not adhering to routines of daily conduct. Additionally, they are often shy and withdrawn with new contacts or in new situations requiring flexibility and consideration of multiple strategies (Sobanski, Banaschewski, Sergeant, & Faraone, 2010).

In this sense, the behavior of a person with the combined type of ADHD leads to chronic and recurrent difficulty in anticipating the demands of his or her surroundings; this triggers a process of maladjustment between their pace and the pace of the environment around them. Therefore, in this subtype, socio-affective detriments in the family and at school, externalized behavior, and sleep and eating disorders are present, while those with the inattentive subtype typically tend to manifest academic problems and internalized symptoms

(Sobanski, Banaschewski, Sergeant, & Faraone, 2010). These characteristics can be analyzed by structured behavioral assessment scales, which can be administered by those who live in closest contact with their children, parents and teachers. Some studies have shown that families who have children or adolescents with ADHD are busier, more stressed, and have a worse quality of life than those who do not have children with ADHD, as these children rely on their parents' frequent monitoring and caution to orient these children to follow rules and routines within the household environment and at school (Phelan, 2005; Marta, Rose, Laura, Jaume, & Montse, 2011).

It is important to understand these patients' levels of attention deficit, unrest, and agitation, as well as their poor inhibitory control, as these generate destabilization. These symptoms are directly related to numerous stress factors and negative emotional symptoms, both at school and within the family. Adequate control of these behaviors has been highly related to quality of life improvements among the child and those around them, especially when pharmacological treatment with psychostimulants is introduced. In these instances, we see an almost immediate reduction in hyperactivity, excessive inattention, and other externalized symptoms (Brown et al., 2005; Haertling, Mueller, & Bilke-Hentsch, 2015; Zelnik & Terkel-Dawer, 2015). In order to objectively measure the hyperkinetic behavior of patients with combined ADHD, an actigraphic device, or an actimeter, can be used. It evaluates and analyzes, in real time, the amplitude and frequency of the child's excessive movements and swaying behaviors 24 hours a day, whether the child is in a structured environment or not. It uses actigraph variables to analyze a child's movement parameters, which are referred to as interdaily stability (IS), intradaily variability (IV), and the mean amplitude of M10 and L5. With respect to evaluations, behavioral scales are typically used; they are subjective in nature and employ natural observations. These scales are also related to the child's interactions with his or her peers. The scales have been validated and reliability supported by experience and evidence-based research on statistically secure sampling. For this study, the instruments used were the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Strength and Weakness and ADHD Symptoms Normal Behavior (SWAN) rating scale, which are sensitive and suitable for checking global and attentional patterns of behavior, respectively; these scales may be applied by both parents and teachers.

The objective of this study is to verify the impact of hyperkinesias on the behaviors of the studied sample using two axes of evaluation: 1) the use of scales to evaluate the children's behaviors, as perceived by parents and teachers (these perceptions were then associated with and cross-checked against actigraphic registers); and 2) indices recorded by the actigraphic device, which was continuously worn by the children throughout the survey period. The impact of hyperkinesias on behavior can be assessed by peers' perceived reductions in the child's hyperactivity, as well as by monitoring the effects of this reduction on the child's productivity and attention. Moreover, these impacts can be determined if

effective reductions are reflected by improvements in actigraphic indices and across sub-items on behavioral assessment scales.

2. Materials and Methods

Three patients diagnosed with the combined type of ADHD were recruited; these patients met the DSM-5 criteria for this subtype of ADHD, and they were outpatients chosen from the Laboratory of Learning Difficulties and Disabilities and Attention Disorders (DISAPRE-UNICAMP). Males and females between the ages of 8 - 13 years, those who did not receive any type of previous treatment or intervention, and those in middle or lower socioeconomic classes were selected. All of these participants were invited to sign the informed consent form (ICF-CNS 466/12), and only then were they included in the study.

Inclusion criteria: 1) Children with a confirmed diagnosis of the combined type of ADHD, as established by the DSM-5 criteria; 2) parental consent and signature of the ICF by the same; and 3) children between 7 and 12 years of age.

Exclusion criteria: 1) Children and adolescents with epilepsy, learning disorders, or any other neurological condition that provokes movement restrictions due to postural overload or motor sequel, such as cerebrovascular accidents and scoliosis; 2) children being treated with anti-histamines or neuroleptic or psychotropic medication; 3) children aged 13 years older or those below 7 years of age; and 4) children with an allergic or idiosyncratic reaction to any medication that will be used in this study.

Following submission to, and upon receiving approval from, the Research Ethics Committee, protocol number 159/2010, the children began their participation in the study. The children received a formal diagnosis of ADHD, either the hyperactive or combined type, by a clinical team, as based on established diagnostic protocols. Then, the informed consent forms (per the resolution of the National Health Council-CNS 466/12), were signed by the responsible parties and sent from the database at DISAPRE/UNICAMP. The subjects included in the study are described below:

Subject 1 is a male patient, 8 years and 10 months of age, who was a single-born, full-term infant, and who was adequate weight for gestational age at birth without perinatal complications. The patient comes from a low-middle socioeconomic status. He attends public school in the municipality of Santa Bárbara d'Oeste (SP), where he is in his fourth year of elementary school, and has achieved good academic standing. He was diagnosed with the combined type of ADHD.

Subject 2 is a female patient, 11 years and 1 month of age. She is the first-born of two children, and she was carried to term without perinatal interurrences. She is from a middle-class family, and she attends private school in Campinas (SP). She is currently in her seventh year of elementary school II and has achieved good academic standing. She was diagnosed with the combined type of ADHD.

Subject 3 is a 12-year-old male patient. He is an only child, and he comes from a lower socioeconomic status. He is a public school student in Mairinque (SP), where he is currently in his seventh year of elementary school II. He was diagnosed with the combined type of ADHD.

Three children and adolescents, aged 8, 11, and 13 years old, and each with a diagnosis of the combined subtype of ADHD, were evaluated during the study. They were instructed to use an actigraphic device for a period of 45 days. This group of children was not treated during the first 15 days of the study; however, in the 30 days thereafter, these children were subsequently treated with psychoactive medication.

The children were evaluated using two instruments: the CBCL, which was completed by the children's parents or responsible caregivers (this version of the scale was suitable for children aged 6 - 18 years), and the SWAN rating scale, which specifically measures attentional abilities. Both scales were administered at time zero by the author of this study, and they were subsequently administered by a certified psychologist on the 40th day of the study. The SWAN rating scale was also completed by the children's school counselors and teachers. The teachers and counselors administered these instruments at time zero (during the non-medicated period of the study) and 45 days later (30 days after the medication was first administered) in the school environment.

The CBCL was administered to the children and their parents by experienced professionals, and the data were analyzed using specific CBCL software. Children and adolescents were classified based on the test results, and the findings were analyzed by the children's age, using the general American population's results on this scale as a control. The SWAN rating scale, in turn, was administered by experienced medical professionals (SWAN-C) and by teachers or school coordinators (SWAN-E) to the patients' parents, and the data were analyzed by the author in accordance with the scale parameters.

For the actigraphic records, the Act Trust (clock-like) device developed by Condor Instruments was used ActStudio software. The participants were instructed on how to use the device, and they were provided with the guidance necessary to avoid imbalances and/or deviations in the results. The device was placed and fixed on the upper, non-dominant limb, like a watch. Said instructions followed the 2002 Protocol of Practical Parameters for the use of an actigraph, according to [Littner et al. \(2003\)](#). All participants would wear the device 24 hours a day, for 45 days. The device contains mechanisms that prevent the individual from disabling or modifying its operation. The device is activated via its specialized software program, and the recording time of the device's registration was determined by the research team.

The records for each participant were subsequently analyzed, computed, and recorded in specific software that featured a registry of containing the specific measures recorded by the actigraph, as well as counters and circadian variables. The circadian variables include IS, IV, and the mean amplitude of M10 and L5.

IV allows us to report on rhythm fragmentations in daily activity. Its calculation is based on the first derivative of the grouping of the actigraph data on an hourly basis, and it is represented by the following equation:

$$IV = \frac{\sum_{i=2}^N (X_i - X_{i-1})}{(N-1) \sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2}$$

where the first derivative is the result of the subtraction between previous movement elements (X_{i-1}) and subsequent elements (X_i) from the untreated data. From this first derivative, the root mean square is calculated by $\sum_{i=2}^N (X_i - X_{i-1})^2 / (N-1)$, and the results are normalized by the population variance, $\sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2$. Ample time periods are required to analyze how the amount of daily sleep and wake times increase the IV value.

IS provides information on the synchronization between rest-activity rhythms and the light-dark cycle, and it is calculated based on the average values of a 24-hour day. IS can be represented by the following equation:

$$IS = \frac{\sum_{h=1}^P (X_h - X_m)^2 N}{(P) \cdot \sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2}$$

where N is the total number of data obtained, p is the number of data per day (24 points in this case), X_m is the average of all obtained data, X_h provides a profile of the average hour, and X_i represents each hour in sequence. The IS, in short, is calculated as the variance of the average daily profile, divided by the total variance.

Nocturnal activity, measured by the nonparametric variable L5, reflects the average activity that occurs in the 5 hours featuring the lowest amount of movement for the day. Diurnal activity, in turn, is measured by variable M10; it is a variable that reflects the average activity of the 10 most active hours in a given day. High M10 values are found in people with a very restless or hectic lifestyle.

The calculation of the difference between nocturnal and diurnal activity generates values that highlight the amplitude of the activity-rest rhythm. Low-amplitude values are frequently observed in individuals with certain medical conditions, such as Alzheimer's disease. Furthermore, those with high amplitudes are assumed to be in better health. The amplitude of the rest-activity cycle (RA) can be verified by means of the following formula:

$$RA = \frac{M10 - L5}{M10 + L5}$$

Retrospectively, the data were analyzed using SPSS; furthermore, the L5 and M10 variables were analyzed offline. The differences in the measured parameters between the non-medicated and medicated phases were statistically analyzed using analysis of variance (ANOVA). In addition, the differences between times were compared and subsequently correlated to the circadian variables; they were also cross-checked by means of multiple regression, using clinical data such as

gender and age, whether the children were treated or not, and whether the children were in a state of sleep or wakefulness, etc. The technical variations in the calibration of the apparatus were respected.

In order to reduce the signs of hyperkinesia, a psychoactive medication (long-acting methylphenidate; Ritalin) was chosen. A dose of 10 mg of the medication was administered twice daily, at 8 a.m. and 1 p.m. The children were not given the treatment at night. This daily dose was adequate for all individuals in this study, as their weights and heights were similar. The medication was introduced after 15 days of non-treatment, and the children continued to receive it for 30 days. The data produced by the scales and by the actigraph were cross-checked before and after medication use. In order to determine whether there were any differences between the means of the total scale score and the T Score indices before and after the medication was taken, Student's paired *t*-test was applied, and the significance level was set to $P = 0.05$.

3. Results

A reduction in the actigraphic indices was confirmed overall (Table 1), and there was also a corresponding reduction in the attention deficit and hyperactivity scores across both the CBCL and SWAN scales. Furthermore, there was a decrease in the CBCL symptoms associated with somatic disorders (Table 2). These results were statistically significant for each individual included in this study, after pairing the sample data both pre- and post-medication administration. Table 1 shows the mean, median, and standard deviations of the indices for the Total Score and T score scales, and the respective *P*-values for Student's paired *t*-test.

In the three patients studied, the actigraphic records revealed a reduction in daytime and nighttime hyperkinesia, even during sleep, when comparing the records obtained between the pre- and post-medication stages. As shown in Table 1, the M10 data decreased, on average, by 91.99% among the three patients in the study after introducing the psychoactive medication. Additionally, an average reduction of 65.89% was observed across the L5 parameters. Of note, only the variations in L5 were statistically significantly relevant, indicating that there was a greater reduction in hyperkinesias during rest (i.e., during sleep) (Table 1).

Table 1. Indexes of the actigraphacs registers (L5 e M10 pre and post medication).

	L5* pre	L5* post	L5 Variation (before/after)	M10 **pre	M10** post	M10 Variation (before/after)
P1	949.46	723.77	76.23%	196,326	183,408.2	93.42%
P2	714.77	475.69	66.55%	165,703.9	141,832.2	85.59%
P3	548.15	300.92	54.90%	212,848.2	206,417.3	96.97%
General average	737.46	5001.267	65.89%	191,626	177,219.2	91.99%

*L5—Sum of the five consecutive hours of greater activity; **M10—Sum of the ten consecutive hours of lower activity. P1 (patient 1), P2 (patient 2), P3 (patient 3).

Table 2. Averages, medium and standard deviations (Total Score e T Score) of the CBCL and SWAN indexes and the actigraphics variations pre and post medication.

CBCL indexes	Scales	Pre medication			Post medication			p-value*
		Average	Medium	Standard deviation	Average	Medium	Standard deviation	
Anxious/	Total score	7.00	8.00	1.73	5.67	6.00	2.52	0.54
Depression	T score	63.00	66.00	5.20	59.67	60.00	6.51	0.57
Insight/	Total score	5.33	6.00	1.15	4.00\	2.00	3.46	0.53
Depression	T score	66.67	66.00	3.05	61.33	58.00	7.57	0.38
Somatic	Total score	1.67	2.00	1.53	2.33	0.00	4.04	0.85
Complaints	T score	56.00	57.00	5.58	57.33	50.00	12.70	0.90
Social	Total score	8.33	8.00	5.51	6.00	6.00	3.00	0.25
Problems	T score	67.67	67.00	14.01	62.00	62.00	8.00	0.24
Thinking	Total score	3.00	3.00	1.00	3.00	2.00	2.65	1.00
Problems	T score	58.33	58.00	4.51	57.33	54.00	8.50	0.78
Attentional	Total score	16.33	15.00	2.31	12.00	12.00	3.00	0.04**
Problems	T score	85.67	83.00	8.33	71.00	73.00	6.24	0.03**
Oppositor	Total Score	5.67	7.00	3.21	3.00	1.00	4.36	0.43
Behavior	T score	63.00	63.00	8.00	55.33	52.00	7.57	0.37
Agressive	Total score	14.33	13.00	8.08	12.67	10.00	11.23	0.73
Behavior	T score	67.33	66.00	11.06	65.00	61.00	16.37	0.75
Affective	Total score	6.67	6.00	4.04	4.67	3.00	3.78	0.22
Problems	T score	70.33	68.00	4.04	62.67	60.00	8.33	0.10
Anxious	Total score	2.33	2.00	0.58	2.33	2.00	1.53	1.00
Problems	T score	57.33	58.00	2.08	57.33	58.00	6.03	1.00
Somatics	Total score	3.00	2.00	1.73	0.00	0.00	0.00	0.09
Problems	T score	64.00	61.00	5.20	50.00	50.00	0.00	0.04**
ADHD	Total score	11.00	11.00	1.00	9.67	9.00	4.04	0.58
Symptoms	T score	71.67	72.00	1.53	68.67	68.00	11.01	0.67
Oppositional-Defiant	Total score	5.33	6.00	3.05	4.33	2.00	4.93	0.68
Symptoms	T score	63.00	66.00	9.85	61.00	52.00	16.46	0.80
Conducts	Total score	7.33	8.00	6.03	4.67	3.00	3.79	0.38
Problems	T score	63.67	69.00	10.11	60.00	60.00	6.00	0.63
SWAN	C***	26.00	26.00	4.00	19.33	21.00	3.79	0.04**
	E****	24.33	27.00	5.51	11.00	9.00	9.16	0.07
L5 ¹		737.46	714.77	201.61	500.13	475.69	212.48	<0.01**
M10 ²		191,626.00	196,326.00	23,920.98	177,219.20	183,408.20	32,734.33	0.11

*p-value Wilcoxon test to paired data; **p-value < 0.05, there are significant differences between the before and after means; ***SWAN-C: scale applied for research clinicals; ****SWAN-E: scale applied for school's teachers; ¹L5 = actigraphic data with average of 3 subjects (L5 P1 + P2 + P3/3); ²M10 = actigraphic data with average of 3 subjects (M10 P1 + P2 + P3/3).

With respect to the results obtained on the CBCL (Table 2), after the introduction of the psychoactive medication, there was a demonstrated reduction in the behavioral inadequacy indices for both internalizing and externalizing symptoms, but statistical significance was only found for somatic problems and attention problems. Upon studying the results of the SWAN scale (Table 2), a significant reduction of ADHD symptoms was observed, but only when analyzing the results of the scale administered by clinical staff (SWAN-C).

4. Discussion

The overall evaluation of the results showed that the use of psychoactive medication among the three patients studied herein resulted in reduced hyperkinesia. The existing literature is extensive and redundant when demonstrating the effectiveness and quick action of methylphenidate in patients with ADHD, as this medication reduces associated symptoms and actigraphic indices, while improving quality of life scores or scores that reflect activities in the classroom or labschool environment (De Crescenzo et al., 2014; Uebel et al., 2016; Haynes, Lopez-Romero, & Anand, 2015). In fact, some research emphasizes how there are decreases in inattentive indices, increases in performance during structured activities, and improvements across neuropsychological tests when medication administration is measured with the use of an actigraph unit, as in the case of monitoring medication use while implementing the Continuous Performance Test (CPT) (Edebol, Helldin, & Norlander, 2013).

Both in parallel and comparatively, the behavioral assessment scales and the specific scale for ADHD (SWAN) also showed a significant reduction in the scores related to somatic problems and attention deficits in all individuals in the study sample, especially when assessed by clinicians in a double-blind scenario; when the scale was administered by the school, such statistical value was not observed. The use of scales by teachers and non-specialists naturally raises concerns due to the lack of experience and the lack of expertise required to translate observations into clinical parameters. Moreover, the difficulty faced while assessing the intensity of a particular behavior may explain the lack of comparative significance when the SWAN scale is applied by teachers and school staff members (SWAN-E). However, in this study, precautions were taken to account for the competence of those administering the survey, as well as to ensure that these individuals were being well prepared to take part in the study; they were additionally guided by the clinical team that conducted the study. This scale is easy to use and it is accessible for application by education professionals; it can also be administered for various study purposes within the realm of ADHD (Brites, Salgado-Azoni, Ferreira, Lima, & Ciasca, 2015), although it is important to note that when the SWAN scale was applied in a double-blind scenario by the clinical team (SWAN-C), there was a significant reduction in the attention deficit score.

When the data were matched at an individual level, and comparisons were made between the phase in which the children received medication and the

phase in which they did not, we can conclude that for each individual in the study, the reduction in hyperkinesias during times of rest had improved the children's inattention and somatic problems. The association between excessive restlessness and attention loss is directly proportionate, which is in accordance with the current findings in the literature. Furthermore, the actigraphic records are similar for patients with either the inattentive type of ADHD or those with the combined type (Dane, Schachar, & Tannock, 2000). Obviously, we cannot draw the same conclusion when considering the three patients together, as the sample is obviously inadequate. Similarly, we cannot definitively affirm that the psychoactive medication was solely responsible for this effect. Even so, it appears that the pharmacological effect was really the only constant variable that was altered during the survey period, and the introduction of the same seemed to have solely influenced the results reported here. In addition, the validity and reliability of the actigraphic methodology for recognizing ADHD, which was achieved by analyzing the behavioral profile (observations) and objective records (rapid oscillations) of the three children in a naturalistic environment, was able to give the obtained data a higher level of veracity when paired with the behavioral results expressed in the scales (Kam et al., 2010; Gonçalves, Adamowicz, Louzada, Moreno, & Araújo, 2015). This was the case even in relatively short periods of time (15 - 40 days), which was in accordance with current chronobiological models.

In this pilot study, the use of psychoactive medication, and the consequent reduction of hyperkinesias, was not sufficient enough to reduce the negative impact of ADHD on behavior in general; however, these methods were proven to be effective for improving somatic symptoms and attention-related problems. It is important to note that during this study, the patients remained under observation for 45 days; if this model were extended for a greater period of time, the outcomes may have differed, despite the evidence that indicated how short intervals of measurement are often sufficient for observing clinical results (Martin-Martinez et al., 2012). Conversely, this fact may also have contributed to the finding that the negative perceptions held by family members and school staff members toward the hyperkinesias observed in this sample were not effectively or convincingly modified. Of note, individuals exhibiting these types of behavioral disorders often do not see modified perceptions and evaluations from their peers for a long period of time after any behavioral improvements first appear; it may simply be the case that these observations may suffer from subjective interference.

5. Conclusion

As such, this study showed a direct relationship between the reductions in actigraphic indices and improvements in somatic symptoms and attention deficits following the introduction of psychoactive medication. However, due to the small sample size employed in this investigation, the results were not sufficient enough to infer and conclude that medication use, as a single variable, was effective.

tive in reducing either the children's inappropriate behaviors or their actigraphic records. We are aware of methodological restrictions.

However, this paper could serve as model to new researches with big samples and future statistical excellence. Besides, it can be used to clinical analyses more objective for medication evaluation on ADHD assessment.

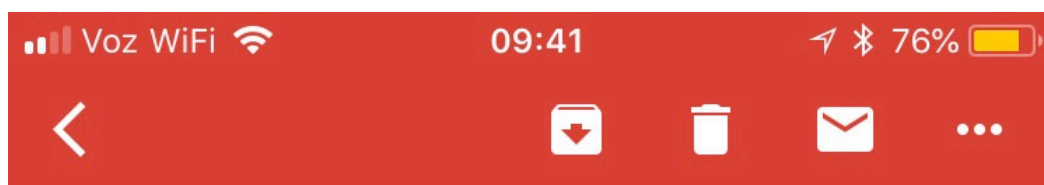
Acknowledgements

I would like to thank the parents of these patients, who provided their consent and allowed their children to participate in this study. I would also like to express my gratitude to those schools that allowed their professors to contribute to this endeavor. Special thanks to the Emeritus Prof. Dr. Joseph A. Sergeant, from the Vrije Universiteit of Amsterdam, who provided his guidance when developing the initial basis for this study, and who inspired the author to embark on this important approach to research on ADHD. English-language editing of this manuscript was provided by Journal Prep.

References

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV* (4th ed.) Washington: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5* (5th ed.) Washington: American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Brites, C., Salgado-Azoni, C. A., Ferreira, T. L., Lima, R. F., & Ciasca, S. M. (2015). Development and Applications of the SWAN Rating Scale for Assessment of ADHD: A Literature Review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48, 965-972. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154528>
- Brown, R. T., Amler, R. W., Freeman, W. S., Perrin, J. M., Stein, M. T., Feldman, H. M. et al. (2005). Committee on Quality Improvement, Subcommittee on ADHD. *Pediatrics*, 115, e749-e757. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2560>
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: The Search of Endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617-628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>
- Dane, A. V., Schachar, R. J., & Tannock, R. (2000). Does Actigraphy Differentiate ADHD Subtypes in the Clinical Research Setting? *JAA CAP*, 39, 752-760. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00014>
- De Crescenzo, F., Armando, M., Mazzone, L., Ciliberto, M., Sciannamea, M., Figueroa, C. et al. (2014). The Use of Actigraphy in the Monitoring of Methylphenidate versus Placebo in ADHD: A Meta-Analysis. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6, 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12402-013-0122-x>
- Edebol, H., Helldin, L., & Norlander T. (2013). Measuring Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Using the Quantified Behavior Test Plus. *PsyCh Journal*, 2, 48-62. <https://doi.org/10.1002/pchj.17>
- Gonçalves, B. S. B., Adamowicz, T., Louzada, F. M., Moreno, C. R., & Araújo, J. F. (2015).

- A Fresh Look at the Use of Nonparametric Analysis in Actimetry. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.002>
- Haertling, F., Mueller, B., & Bilke-Hentsch, O. (2015). Effectiveness and Safety of a Long-Acting, Once-Daily, Two-Phase Release Formulation of Methylphenidate (Ritalin LA) in School Children under Daily Practice Conditions. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7, 157-164. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0154-x>
- Haynes, V., Lopez-Romero, P., & Anand, E. (2015). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder under Treatment Outcomes Research (AUTOR): A European Observational Study in Pediatric Subjects. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7, 295-311. <https://doi.org/10.1007/s12402-015-0177-y>
- Kam, H. J., Shin, Y. M., Cho, S. H., Kim, S. Y., Kim, K. W., & Park, R. W. (2010). Development of a Decision Support Model for Screening Attention-Deficit Hyperactivity Disorder with Actigraph-Based Measurements of Classroom Activity. *Applied Clinical Informatics*, 1, 377-393. <https://doi.org/10.4338/ACI-2010-05-RA-0033>
- Littner, M., Kushida, C. A., Anderson, W. M., Bailey, D., Berry, R. B., Davila, D. G. et al. (2003). Practice Parameters for the Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms: An Update for 2002. *Sleep*, 26, 337-341. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.337>
- Marta, G., Rose, N., Laura, M., Jaume, M., & Montse, V. (2011). The Disorder for Deficit of Attention with Hyperactivity: The Effect in the Context Family. *ADHD—Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 3, 198.
- Martin-Martinez, D., Casaseca-de-la-Higuera, P., Alberola López, S., Andres Llano, J., López-Vilalobos, J. A., Ardura-Fernandez, J., & López-Alberola, C. (2012). Nonlinear Analysis of Actigraphic Signals for the Assessment of the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Medical Engineering & Physics*, 34, 1317-1329. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.12.023>
- Phelan, T. W. (2005). *ADD/ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. São Paulo: M. Books.
- Polanczyk, G. V., Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948. <https://doi.org/10.1176/aip.2007.164.6.942>
- Sobanski, E., Banaschewski, T., Sergeant, J. A., & Faraone, S. (2010). Emotional Liability in Children and Adolescents with ADHD: Clinical Correlates and Familial Prevalences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 915-923. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02217.x>
- Uebel, H., Albrecht, B., Kirov, R., Haise, A., Döpfner, M., Freisleder, J. et al. (2016). What Can Actigraphy Add to the Concept of Labschool Design in Clinical Trials? *Current Pharmaceutical Design*, 16, 2434-2442. <https://doi.org/10.2174/138161210791959845>
- Zelnik, N., & Terkel-Dawer, R. (2015). The Clinical Profile of Children with ADHD That Require OROS-Methylphenidate Combined with Shorter-Acting Formulations. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7, 313-318. <https://doi.org/10.1007/s12402-015-0168-z>



Greeting from PSYCH Editorial Office.



Entrada



PSYCH Editorial Office



para mim

16 de ago [Ver detalhes](#)

Dear Dr. Clay Brites,

Nice to hear from you.

You can use this paper freely only if a reference should be provided in your paper.

Should there be any problem, please don't hesitate to contact me.

Best wishes,

Ray WONG

Managing Editor

PSYCH Editorial Office

www.sciresp.org/journal/psych

If you need immediate access to the editorial assistants, please contact us by using skype (assistancewong@hotmail.com).

9. ANEXOS

Anexo 1: Critérios diagnósticos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) no DSM-5.

Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Critérios Diagnósticos

- A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):
1. Desatenção: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:
 Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento oppositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.
 - a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligência ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
 - b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
 - c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
 - d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
 - e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
 - f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).
 - g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
 - h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).
 2. Hiperatividade e impulsividade: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:
 Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento oppositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.
 - a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
 - b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
 - c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado. (Nota: Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)
 - d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
 - e. Com frequência "não para", agindo como se estivesse "com o motor ligado" (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
 - f. Frequentemente fala demais.
 - g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
 - h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar em uma fila).
 - i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).
- B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.
- C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).
- D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional.
- E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).
- Determinar o subtipo:*
- 314.1 (F90.2) Apresentação combinada: Se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses.
- 314.0 (F90.0) Apresentação predominantemente desatenta: Se o Critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses.
- 314.1 (F90.1) Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva: Se o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.
- Especificar se:*
- Em remissão parcial: Quando todos os critérios foram preenchidos no passado, nem todos os critérios foram preenchidos nos últimos 6 meses, e os sintomas ainda resultam em prejuízo no funcionamento social, acadêmico ou profissional.
- Especificar a gravidade atual:*
- Leve: Poucos sintomas, se algum, estão presentes além daqueles necessários para fazer o diagnóstico, e os sintomas resultam em não mais do que pequenos prejuízos no funcionamento social ou profissional.

Anexo 2: Níveis de evidência para o uso em ensaios clínico e de natureza científica da Actigrafia.

Nível 1A^{1,2}

Uma comparação cega e prospectiva dos resultados obtidos por actigrafia `aqueles obtidos por um padrão de referência¹ com base em um espectro apropriado de sujeitos e número de pacientes especificação

Nível 2B

Comparação cega e prospectiva de resultados obtidos por actigrafia `aqueles obtidos por um padrão de referência¹ num espectro limitado de indivíduos ou número de pacientes.

Nível 3C

Comparação dos resultados obtidos por actigrafia para aqueles obtidos por um padrão de referência¹, mas *não cego, não prospectivo ou outro modelo metodologicamente limitado*.

Nível 4C

a - Comparação adequada dos resultados obtidos por actigrafia para aqueles obtidos por uma referência não-padrão¹; ou
b - Actigrafia não foi comparada a qualquer referência, mas os resultados dos actígrafos demonstraram capacidade para detectar diferenças significativas entre grupos ou condições em ensaios bem planejados.

Nível 5D

Actigrafia não adequadamente comparada com qualquer referência, e /ou
a - Actigrafia não utilizada em um ensaio bem concebido, ou
b - Actigrafia utilizada num ensaio, mas não demonstrou capacidade para detectar diferença significativa entre grupos ou condições.

¹Níveis 1 a 5 : níveis de evidência

²Graduação A-D : graus de recomendação

³Referências-padrão para avaliação e acesso actigráfico de ritmo de sono e cicardiano pode incluir polissonografia, oximetria, melatonina, temperatura corporal, e/ou outra estratégia aceita como padrão aplicada de uma maneira aceitável. Referências não-aceitas ou não-padrão incluem registros de sono, relatos do cônjuge ou outros monitores experimentais.

Anexo 3: Níveis de recomendação da AASM (*American Academy of Sleep Movements*) para utilização da Actigrafia.

Confiabilidade

Trata-se de uma estratégia de atendimento ao paciente geralmente aceita, que reflete um alto grau de certeza clínica. O termo padrão geralmente implica o uso de evidências de Nível I, que abordam diretamente a questão clínica, ou sobrepujando a evidência de Nível II.

Diretriz

Trata-se de uma estratégia de atenção ao paciente, que reflete um grau moderado de certeza clínica. O termo diretriz implica o uso de evidência de nível II ou um consenso de evidência de nível III

Opção

Trata-se de uma estratégia de atenção ao paciente, que reflete uso clínico incerto. O termo *opção* implica em provas inconclusivas ou conflitantes ou em pareceres de opinião conflitantes.

Anexo 4: CEP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS REGISTROS ACTIGRÁFICOS E OS ASPECTOS COGNITIVOS E EMOCIONAIS NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Pesquisador: CLAY BRITES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 35765412.5.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 928.331

Data da Relatoria: 24/12/2014

Apresentação do Projeto:

Neste projeto propõe-se relacionar a intensidade e a frequência do comportamento hiperativo, no ambiente doméstico e escolar, com o perfil cognitivo e emocional dos indivíduos afetados pelo Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Propõe-se, ainda, analisar os benefícios da medicação psicoestimulante, quantitativamente e qualitativamente, na hipercinesia associada ao TDAH. O estudo será realizado em crianças com e sem TDAH com idade entre 7 a 12 anos. As crianças serão avaliadas por meio do registro actigráfico e pelos questionários CBCL (Child Behavior Checklist) e TRF (Teacher's Report Form) aplicados aos pais (cuidadores) e professores. O registro actigráfico e a avaliação das crianças com TDAH ocorrerá em dois períodos definidos pela intervenção medicamentosa. No primeiro período, a criança com TDAH receberá placebo e no segundo período receberá como medicação psicoestimulante o metilfenidato na dose de 1mg/kg/dia. As crianças sem TDAH não receberão intervenção medicamentosa.

Objetivo da Pesquisa:

Relacionar a intensidade e a frequência do comportamento hiperativo, no ambiente doméstico e escolar, com o perfil cognitivo e emocional dos indivíduos afetados pelo Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Analisar a ação da medicação psicoestimulante, quantitativamente e qualitativamente, na hipercinesia.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887
Bairro: Barão Geraldo	
UF: SP	Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187
	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÉ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 928.331

Objetivo Secundário:

Comparar dados actigráficos e comportamentais de crianças com diagnóstico TDAH entre os períodos em que utilizam medicação psicoestimulante e o período em que não utilizando medicação psicoestimulante. Comparar dados actigráficos e comportamentais entre crianças com TDAH e crianças sem TDAH.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Possibilidade de ocorrer efeitos colaterais causados pelo uso do metilfenidato (dor de cabeça, insônia, boca seca, irritabilidade, leves tremores e dor abdominal e muscular).

Benefícios: Possibilidade de melhoria na socialização da criança com seus pares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo será utilizado como dissertação de mestrado de Clay Brites, orientado pela Prof. Sylvia Maria Clasca. Um novo TCLE e projeto completo foram anexados a Plataforma Brasil, os quais foram modificados visando atender o parecer consubstanciado 845.944 de 16/10/2014. Foi anexado à plataforma Brasil a carta de anuência assinada pelo responsável do Ambulatório de Psiquiatria da PUCCamp, informando ter conhecimento e autorizar a realização do estudo no âmbito daquela instituição, conforme solicitado no parecer consubstanciado 845.944 de 16/10/2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1. Permanece a folha de rosto anexada à plataforma Brasil inicialmente, a qual foi assinada pelo pesquisador principal, Clay Brites, e pelo diretor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (FCM-UNICAMP), Mário José Abdala Saad, instituição indicada como proponente.
2. Foi inserido um novo Termo de Consentimento Livre Esclarecido ao processo, modificado segundo o item "Pendências e lista de inadequações" do parecer consubstanciado 845.944 de 16/10/2014.
3. Permanece o mesmo formulário da plataforma Brasil com as "informações básicas sobre o projeto" que foi anexada inicialmente.
4. Foi inserido um novo Projeto completo modificado segundo o item "Pendências e lista de inadequações" do parecer consubstanciado 845.944 de 16/10/2014.
5. Arquivo pdf "SWAN tradução oficial" contendo instrumento de coleta de dados – Escala SWAN

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-867

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 928.331

para TDAH.

6. Carta de anuência para colheita de dados no Ambulatório de Psiquiatria da PUCCamp.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foi anexado à plataforma Brasil a carta de anuência assinada pelo responsável do Ambulatório de Psiquiatria da PUCCamp, informando ter conhecimento e autorizar a realização do estudo no âmbito daquela instituição, conforme solicitado no parecer consubstanciado 845.944 de 16/10/2014. Não há pendências ou inadequações

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÉ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 928.331

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

CAMPINAS, 05 de Janeiro de 2015

Dr(a) Renata Maria dos Santos Celeghini

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br